

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعلّم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة امحمد بوقرة - بومرداس -
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA - BOUMERDES -



Faculté de science
Département : Biologie

**Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de
MASTER II Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biotechnologie**

Spécialité : Biotechnologie et Pathologies Moléculaires

THÈME :

Exploration immunologique de myélome multiple

Présenté par :

SANTOUDJI Kenza & LAFER Yasmina

Soutenu le 17 /11/2020 devant le jury composé de :

Mr. MESSAOUDENE.D	MCB/ UMBB- Boumerdes	Président
Mme. ISSAAD.N	MAB /FS-UMBB	Examinateur
Mme. GHOZALI.N	Doctorante /UMBB	Promoteur

Année universitaire : 2019/2020.



Remerciement

Notre premier remerciement revient à dieu « ALLAH » Qui nous a honorés d'être parmi ceux qui savent lire et écrire, et qui a guidé nos pas sur le chemin de la science et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Le grand merci Lui revient pour nous avoir donné le courage et la patience de mener à terminer ce travail

Nous adressons nos très sincères remerciements :

*À M^{me} « **GHOZALI. N** » pour son encadrement pendant toute cette période ; les conseils qu'elle nous a prodigués et ces nombreux encouragements furent très précieux pour l'accomplissement de ces travaux.*

*Nos plus vifs remerciements s'adressent au président du jury **Mr. Messaoudene. DJ** notre chef de département et **Mme. Boukacem. S** d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.*

Ensuite, nous remercions tous les professeurs et les enseignants qui ont collaboré à notre formation depuis notre premier cycle d'étude jusqu'à la fin de notre cycle universitaire.

Enfin, nous remercions nos familles infiniment et plus particulièrement nos parents, nos Amis et tous les gens qui nous ont toujours encouragés.



Dédicace

On dédie ce mémoire

A nos chers parents Pour leur patience, leur amour, leur soutien et leurs encouragements.

A nos frères. A nos amies et nos camarades.

Sans oublier tout les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du secondaire ou de l'enseignement supérieur.

Liste des figures

Figure 1	Processus de production des cellules sanguines.....	6
Figure 2	la différenciation lymphocytaire B (Lymphopoïèse B).....	7
Figure 3	Structure moléculaire d'une Immunoglobuline.....	8
Figure 4	Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgA (Structure dimérique).....	8
Figure 5	Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgG.....	9
Figure 6	Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgM (structure pentamérique)...	9
Figure 7	Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgD.....	10
Figure 8	Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgE.....	10
Figure 9	Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des chaînes Légères libres (CLL).....	11
Figure 10	Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire	14
Figure 11	Radiographie standard, des lacunes multiples a "l'emporte-pièce"	18
Figure 12	Radiographie de l'avant-bras d'un patient atteint de MM	19
Figure 13	Scanner du rachis lombaire, lacune de TH12	19
Figure 14	Lésions lytiques de la colonne vertébrale par IRM.....	20
Figure 15	Electrophorèse des protéines sérique.....	21
Figure 16	Electrophorèse des proteines urinaires: quantification Monoclonal.....	22
Figure 17	Résultat d'une immunofixation normale	23
Figure 18	Bandes correspond au IgG λ	23
Figure 19	Immunofixation des protéines urinaires chaîne légère λ	24
Figure 20	Principe d'électrophorèse des proteines.....	28
Figure 21	Confirmation de la monoclonalité et détermination de l'isotype par immunofixation.....	29

Figure 22	Schéma représentatif du principe de l'immunonéphélémétrie.....	30
Figure 23	Répartition des patients selon le sexe.....	31
Figure 24	Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	32
Figure 25	Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.....	32
Figure 26	Répartition selon les circonstances de découverte de la maladie.....	33
Figure 27	Répartition des patients en fonction du pic sur EPP sérique.....	34
Figure 28	Répartition des patients en fonction de la présence des PBJ au niveau des urines.....	34
Figure 29	Répartition des patients en fonction du type du composant monoclonal....	36
Figure 30	Répartition des patients selon le rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$	37
Figure 31	Répartition des patients selon la concentration sérique en $\beta 2m$	39

Liste des tableaux

Tableau I	Critères diagnostiques du myélome multiple, du myélome multiple indolent et de MGUS, révisés par l'IMWG.....	16
Tableau II	Tableau comparatif entre les résultats de l'EPP sérique et EPP urinaire.....	35
Tableau III	Tableau comparatif entre les résultats de l'EPP sérique et l'IFX.....	36
Tableau IV	répartition des types de chaînes légères.....	36
Tableau V	Tableau comparatif entre les résultats de CLL et EPP sérique.....	37
Tableau VI	Tableau comparatif entre les résultats de CLL et EPP urinaire.....	38
Tableau VII	Résultat du rapport κ/λ par rapport à l'IFX sérique.....	38

Liste des abréviations

AC : Anticorps.

AG : Antigène.

BCR: B Cell Receptor (recepteur de lymphocyte B)

CLL: Chaîne légère libre.

CMV : Cytomégalovirus

CRP : C reactive protein (protéine C réactive)

CSH: Cellule souche hématopoïétique.

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

CXCL-12 : C-X-C motif chemokine 12.

CXCR4 : C-X-C chemokine reseptor 4 (récepteur de chemokine).

EBV : Epstein-Barr virus

EPS : Electrophorèse des protéines sériques

EPU : Electrophorèse des protéines urinaires

ERK: Extracellular signal- regulated kinase.

FC: Fragment cristallisable.

GAM: IgG, IgA, IgM.

GM : gammopathies monoclonales

HBV : Hépatite B virus

HCV : Hépatite-C virus

HIF-1a : Hypoxie Induit Facteur

HIV : Humain immunodeficiency virus (virus de l'immunodéficience humaine).

IFX: Immunofixation

IGF-1: insulin growth factor 1.

IG^H : Chaîne lourde d'immunoglobulines.

IG^L : Chaîne légère d'immunoglobulines.

Igs: Immunoglobulines.

IL: Interleukin

IMWG: International Myeloma Working Group.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

JAK : Janus kinase.

LB : Lymphocyte B (B= Bourse de Fabricius).

LDH: Lactate déshydrogénase.

LT : Lymphocyte T (T= Thymus).

M2: Macrophage 2.

MGUS: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (gammopathie Non déterminée)

MM: Myeloma multiple.

MMC: Myeloma multiple cell (cellule de myélome multiple).

MO: Moelle osseuse.

NFκB: Nuclear factor κB.

NK: Natural killer.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

P53: protéine 53.

PBJ: Protéines de Bence Jonce

PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase.

PM : poids moléculaire

Protéine M: Protéine monoclonale.

RANKL: Receptor activator of nuclear factor κB ligand.

SDF1-α: Transforming growth factor β.

STAT: Signal transducers and activators of transcription.

TDM: Tomodensitométrie.

TEP : Tomographie par émission de positons.

TEP : Tomographie par émission de positons.

TGF-β: Transforming growth factor β.

TNF: Tumor necrosis factor (facteur de nécrose tumoral).

VCAM-1: *vascular cell-adhesion molecule-1*

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

VLA-4: *very late antigen-4*

β2m: β2 microglobuline.

*: Voir glossaire.

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre I : Etude bibliographique	
I.1-Définition.....	2
I.1.1-Gammapathie monoclonale.....	2
I.1.2-Gammapathie monoclonale à signification indéterminée (MGUS).....	2
I.1.3- Le myelome multiple	2
I.2- Epidémiologie.....	3
I.2.1- Incidence.....	3
I.2.2- Age.....	3
I.2.3- Sexe.....	3
I.2.4- Facteur ethnique.....	3
I.2.5 - Facteur de risque.....	3
I.2.5.1- Facteurs environnementaux.....	4
I.2.5.2- Facteurs génétiques.....	4
I.3- Physiopathologie.....	5
I.3.1- Rappel Physiologique.....	5
I.3.1.1- Les immunoglobulines.....	7
I.3.1.2-Les chaines légères libres.....	10
I.3.2- La synthèse des Igs ; La physiologie Vs la pathologie	11
I.3.3- Relation entre le microenvironnement et la prolifération anarchique des lymphocytes B	12
I.4- Diagnostic.....	15
I.4.1- Diagnostic clinique.....	15
I.4.1.1- Myélome multiple asymptomatique (indolent).....	15

I.4.1.2- Myélome symptomatique et les signes révélateurs CRAB.....	15
I.4.2-Diagnostic radiologique.....	17
I.4.2.1-LA Radiographie standard.....	18
I.4.2.2-Scanner ou tomodensitométrie (TDM).....	19
I.4.2.3-Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	20
I.4.2.4-Imagerie par TEP.....	20
I.4.3- Diagnostic biologique.....	20
I.4.3.1- Electrophorèse des protéines sériques et urinaire.....	21
I.4.3.2- Immunofixation des protéines sériques et urinaire.....	22
I.4.3.3- Néphélométrie laser pour le dosage des GAM, CCLs et B2m.....	24

Chapitre II : Matériel et méthodes

Objectif.....	26
II.1- Patients.....	27
II.2- Matériel et méthodes.....	27
II.2.1- Electrophorèse des protéines sériques/ urinaires.....	27
II.2.2- Immunofixation des protéines sériques/ urinaires.....	28
II.2.3- Néphélométrie laser ou immunonéphélométrie.....	29

Chapitre III : Résultats et discussion

III- 1. Résultats.....	31
III.1.1- Description de la population.....	31
III.1.2- Circonstances de découverte.....	33
III-1.3. Répartition des patients en fonction du pic sur EPP sérique.....	33
III-1.4. Répartition des patients en fonction de la présence de la PBJ.....	34
III-1.5. Répartition des patients selon l'isotype d'Ig monoclonale.....	35
III-1.6. Dosage de CLL et détermination de rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$ par néphélométrie laser.....	36
III-1.7-Répartition des patients selon la concentration sérique en $\beta 2m$	38

III.2- Discussion	40
III.2.1- le plan épidémiologique.....	40
III.2.2- Le plan clinique.....	40
III.2.3- Le plan biologique.....	42
Conclusion	47
Référence bibliographique	48

Introduction

En 2001, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé le myélome multiple dans le cadre des hémopathies malignes lymphoïdes (**Chauberta et al, 2005**). C'est la deuxième hémopathie maligne en termes de prévalence après les lymphomes (**Charlot- Lambrecht et al, 2012**).

Le myélome multiple (MM) aussi appelé maladie de Kahler ou cancer des plasmocytes (**Ligue suisse contre le cancer, 2018**) est une maladie de la moelle osseuse caractérisée par la multiplication d'un plasmocyte anormal. Le rôle des plasmocytes est de produire les anticorps (protéines appelées aussi immunoglobulines) dont l'organisme a besoin pour se défendre contre les infections. Il arrive qu'une de ces cellules deviennent maligne et se multiplie à l'identique en très grand nombre, on dit alors qu'elle forme un clone de plasmocytes malins, tous identiques. Toutes ces cellules produisent alors le même anticorps, désigné sous le terme de protéine ou immunoglobuline monoclonale (**Société Française d'Hématologie, 2009**).

Le diagnostic de MM est basé notamment sur le degré d'infiltration plasmocytaire de la moelle hématopoïétique, le taux de l'immunoglobuline monoclonale sérique ou urinaire, la présence de lésions lytiques du squelette et la diminution des immunoglobulines physiologiques (**Chauberta et al, 2005**).

La recherche d'un composant monoclonal repose actuellement sur la triade : détection par électrophorèse, typage par immunofixation et dosage par la néphélométrie laser (**Haute autorité de santé, 2006**). Cette dernière est utilisée particulièrement à fin de déterminer le taux de β_2 microglobuline (β_2m), Chaîne légère libre (CLL) et IgG, IgA, IgM (GAM) qui sont considérés comme un outil indispensable au diagnostic et au suivi du MM surtout à chaînes légères.

L'objectif de cette étude rétrospective consiste à étudier immunologiquement le myélome multiple en suivant une démarche de diagnostic bien déterminée pour détecter les troubles résultent de la maladie dont principalement, l'augmentation de taux des immunoglobulines monoclonales dans le but d'évaluer l'apport des examens immunologiques dans le diagnostic du myélome multiple.

Chapitre I :

Étude bibliographique

I.1-Définition

I.1.1-Gammopathie monoclonale

La gammopathie monoclonale est définie par la présence dans le sérum ou les urines, d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale. Cette situation témoigne de l'émergence d'un clone de cellules B produisant des molécules d'Ig identiques, sans préjuger du caractère bénin ou malin de ce clone (**Ferland, 2016**) elle peut être révélatrice d'une hémopathie maligne*, mais le caractère monoclonal n'est pas synonyme de malignité (**Andrès, 2013**).

I.1.2-Gammopathie monoclonale à signification indéterminée (MGUS)

La gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) dans la terminologie anglo-saxonne (**Depaus, 2019**) est l'un des troubles précancéreux les plus courants (**Van de donk et al., 2016**). Elle est caractérisé par l'absence de signe clinique ou biologique de myélome, ou d'une autre hémopathie maligne (**Andrès, 2013**) et la présence d'une faible quantité d'immunoglobuline dans le sang ainsi, moins de 10 % de plasmocytes* anormaux dans la moelle osseuse (**Ligue suisse contre le cancer, 2018**).

La GMSI est une pathologie monoclonale bénigne, un quart d'entre elles se compliquent d'une hémopathie maligne, le plus souvent un myélome multiple (**Chaibi et al., 2000**).

I.1.3-Le myélome multiple.

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération dans la moelle osseuse de plasmocytes malins (**Ahmed Nacer, 2014**).

Le myélome est dit multiple car plusieurs os sont touchés. Les plasmocytes anormaux peuvent être retrouvés à l'intérieur de tous les os du corps, aussi appelés cellules myélomateuses, Ils produisent une immunoglobuline complète ou une fraction d'immunoglobuline, présente dans le sérum et/ou dans l'urine en quantité anormalement élevée et ne joue plus son rôle dans le cadre du système immunitaire (**Institut national du cancer, 2015**).

I.2- Epidémiologie

I.2.1-Incidence

Le myélome multiple est responsable de 1 à 2% de mortalité dans le monde occidental (**Ndomocraah et al., 2013**).IL représente 1 % à 2 % de l'ensemble des cancers et 10 % à 12 % des hémopathies malignes. C'est la deuxième hémopathie maligne en termes de prévalence après les lymphomes* (**Charlot- Lambrecht et al, 2012**) à l'exception de Congo où il représente le troisième type après la leucémie* et lymphome (**Ngolet et al.,2016**).

Aux USA, l'incidence annuelle est de 4,3/100.000h/an chez les hommes et 3,2 /100.000 h/an chez les femmes, avec 14.400 nouveaux cas/an .En Grande-Bretagne il est de 4/100.000h/an avec 2500 nouveaux cas chaque année (**Bekadja, 2009**) , En France il est de 5 a 6/100.000 h/an, avec environ 3000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (**Manier et leleu, 2011**), et il est 0.98/100.000 habitants /an en Algérie (**Djouadi-Lahlou, 2015**).

I.2.2- Age

Cette hémopathie s'observe rarement avant 40 ans (moins de 2 % des cas) et son incidence augmente progressivement avec l'âge, quels que soient le sexe et la race (**moreau, 2006**). L'âge moyen des patients au diagnostic se situe aux environs de 65 –70 ans (**Cairoli et Duchosal, 2013**).

I.2.3- Sexe

Le myélome multiple est légèrement plus fréquent chez l'homme que chez la femme, soit un sexe ratio de 1,05 en Algérie (**Djouadi-Lahlou, 2015**).

I.2.4- Facteur ethnique

L'incidence du myélome multiple varie d'un pays à un autre, les taux les plus élevés sont observés dans les régions les plus développées que dans les régions en voie de développement (**Ferlay et al, 2010**).Il est deux fois plus fréquent chez la race afro-américaine par rapport aux caucasiens, tandis que chez les asiatiques est faible (**Rajkumar et Kyle, 2005**).

I.2.5 - Facteur de risque

L'origine du myélome n'est pas connus a ce jour, mais certains facteurs qui peuvent augmenter le risque ont été identifiés (**Delaruelle, et al, 2007**).

Le myélome multiple peut être la conséquence d'interaction complexe entre plusieurs facteurs, de plus la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque n'entraîne pas systématiquement l'apparition de myélome et vice versa (**Société canadienne du cancer,"n.d**).

I.2.5.1- Facteurs environnementaux

De nombreuses études montrent que les personnes qui travaillent en milieu agricole risquent davantage d'être atteintes d'un myélome multiple à cause de l'exposition à des produits toxiques (pesticides, herbicides, engrais, colorants). La recherche montre aussi que les personnes qui travaillent avec les animaux d'élevage, notamment avec les moutons, peuvent présenter un risque accru (**International Agency for Research on Cancer, 1991 ; perrotta et al, 2012**).

- Les activités professionnelles dans des domaines comme la production pétrolière, la production de machinerie ou la menuiserie, où les travailleurs sont exposés à des substances chimiques comme le benzène au charbon ou à la poussière de bois (**Société canadienne du cancer," n.d**).

- L'exposition accidentelle à des radiations ionisantes à de fortes doses est un facteur de risque suspecté. Cependant, une large étude américaine portant sur les travailleurs de l'industrie nucléaire a montré peu de signes d'association entre une exposition faible aux rayonnements ionisants et le risque de décès par myélome (**Leuraud et al, 2015**).

- Récemment, une autre piste a également été investiguée par une équipe américaine, qui a montré qu'une stimulation chronique du système immunitaire par des lipides présents dans le sang serait à l'origine du développement d'un myélome (**Nair et al, 2016**).

- L'état prés cancéreux (MGUS) est aussi fréquemment retrouvé en cas d'infections bactériennes, parasitaires et surtout virales (Cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Hépatite-C virus (HCV), Hépatite B virus (HBV), 3-5% virus de l'immunodéficience humaine (HIV)) (**Vekemans et al, 2013**).

I.2.5.2- Facteurs génétiques

Le myélome multiple n'est ni contagieux, ni héréditaire (sauf très rares formes familiales) (**Delaruelle et al, 2007**).

Parmi les caractéristiques du MM, l'existence de nombreuses anomalies cytogénétiques complexes qui participent à l'oncogenèse. L'anomalie la plus fréquente est sans doute

représentée par les translocations impliquant la région 14q32, et en particulier le gène IGH qui code pour la chaîne lourde d'immunoglobuline (Facon *et al*, 2003 ; Moreau *et al*, 2002), se retrouvent chez environ 40 % des patients atteints du myélome, où des locus d'IGS vont être fusionnés à des gènes qui régulent la croissance cellulaire, et ça se traduit par l'inhibition de leur expression et fonctions (Tian *et al*, 2014).

Les partenaires chromosomiques sont extrêmement variés dans le MM. À ce jour, plus de 30 régions chromosomiques ont été rapportées. Néanmoins, seules certaines d'entre elles paraissent réellement récurrentes. Par ordre de fréquence décroissante, on retrouve la t(11;14)(q13;q32) (~20 % des patients), la t(4;14)(p16;q32) (~15 %), la t(14;16)(q32;q23) (~5 %), la t(6;14)(p21;q32) (< 2 %) et la t(14;20)(q32;q11) (< 3 %).

Les autres cas (~15–20 % des patients) semblent correspondre à des cas uniques, laissant suspecter l'origine aléatoire de ces réarrangements non récurrents (Decaux *et al*, 2007).

- La suppression du chromosome 17p13 qui contient le locus tp53 qui code pour la protéine Préserve leur intégrité et garantit le contrôle de l'homéostasie tissulaire dans les conditions physiologiques normales. La perte du p53 en MM est une occurrence augmentée au fur et à mesure avec la propagation de la maladie, ce qui suggère son rôle essentiel dans la progression de myélome multiple (Teoh et Chng, 2014).

I.3- Physiopathologie

I.3.1- Rappel Physiologique

La moelle osseuse (MO) est une substance qui se trouve à l'intérieur des os. Une partie de la moelle osseuse, dite tissu hématopoïétique, produit les différentes cellules du sang à partir des cellules souches hématopoïétiques*(CSH). Ce processus est appelé hématopoïèse (Institut national du cancer, 2015).

Deux lignées cellulaires sont issues des cellules souches hématopoïétiques, la lignée myéloïde qui donne naissance aux plaquettes, globules rouges, et à deux types de globules blancs (les polynucléaires et les monocytes) et La lignée lymphoïde qui donne naissance à un type de globules blancs aussi appelés lymphocytes*, il existe deux sous-types : les lymphocytes T et les lymphocytes B (Institut national du cancer, 2015).

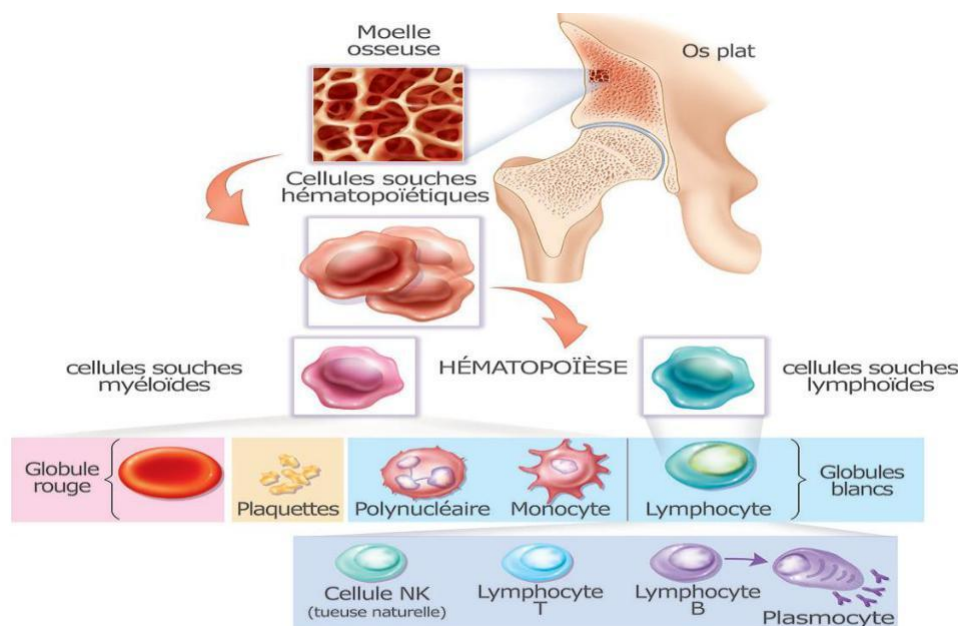


Figure1 : Processus de production des cellules sanguines (Avet- Loiseau, 2019).

Les précurseurs des lymphocytes B (pro-B puis pré-B), présentes dans la moelle osseuse, subissent des réarrangements des gènes du locus de la chaîne lourde des Ig^H (segments VDJ) et de ceux de la chaîne des Ig^L , ce qui conduit à des cellules B immatures. Les cellules exprimant un BCR fonctionnel de type IgM quittent la moelle osseuse et migrent vers les organes lymphoïdes secondaires à travers la circulation sanguine et lymphatique (Kuehl et Bergsagel, 2002).

Après contact avec un antigène, ces cellules vont emprunter deux voies, certains lymphocytes vont se différencier en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines de faible affinité pendant les premières semaines de la réponse humorale (Émile et Nicole, 1992) tandis que les autres vont former un centre germinatif où seulement les lymphocytes B de forte affinité seront sélectionnés (mécanismes d'hypermutations et de sélection des antigènes). A l'issue de ce processus, les lymphocytes sélectionnés vont se différencier soit en lymphocytes B mémoires soit en plasmablastes (Il se produit alors la commutation isotypique « Switch » (Émile et Nicole, 1992)); (Kuehl et Bergsagel, 2002) les plasmablastes rejoindront la moelle osseuse via la circulation sanguine, sous l'influence de diverses chemokines* et leurs récepteurs (Shapiro et Calame, 2005) une fois dans la moelle osseuse, ils termineront leur différenciation en plasmocytes synthétisant de grandes quantités d'Ig à longue durée de vie (Kuehl et Bergsagel, 2002).

Des défauts de maturation et d'apoptose au cours de la maturation lymphocytaire B peuvent induire la genèse d'un clone B tumoral (**Burmester et Pezzutto, 2005**).

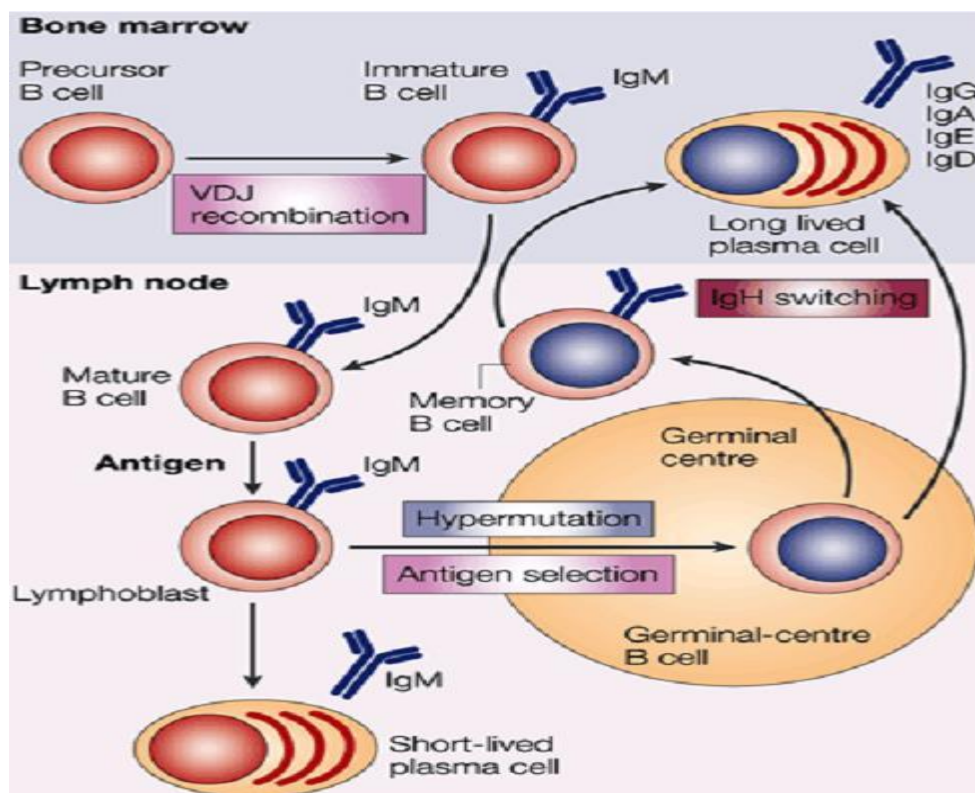


Figure 2 : la différenciation lymphocytaire B (Lymphopoïèse B) (**Kuehl et Bergsagel, 2002**).

I.3.1.1- Les immunoglobulines

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines présentes dans le sérum, les liquides extravasculaires, les sécrétions, interviennent dans la réponse immunitaire humorale grâce à leur activité anticorps. Elles sont caractérisées par leur très grande hétérogénéité en dépit d'une structure fondamentale commune (**Biomnis, 2012**).

Une immunoglobuline (Ig) entière est constituée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères identiques, chaque chaîne peut être séparée fonctionnellement en domaines variables (N terminale) qui se lient aux antigènes et en domaines constants (C terminale) qui spécifient les fonctions effectrices, comme l'activation du complément ou la liaison aux récepteurs FC (**Schroeder et al, 2010**).

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures, tandis que les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de

l'extrémité carboxyle terminale.

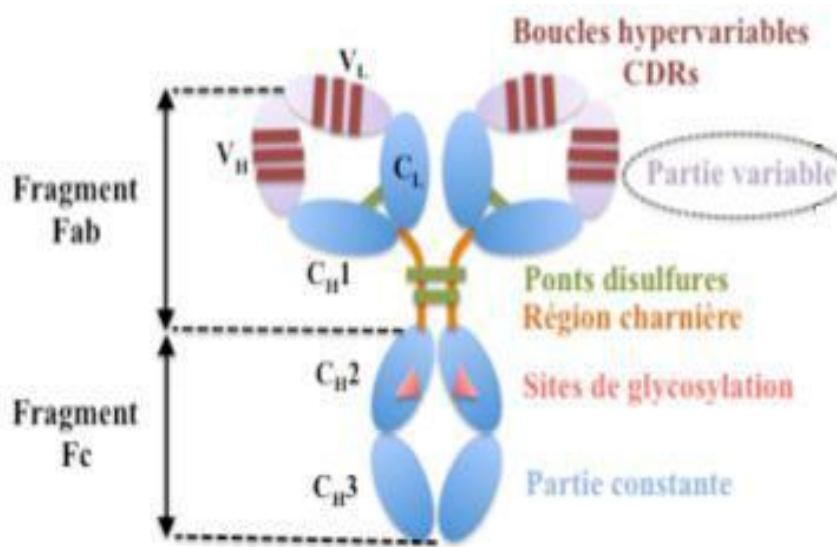


Figure 3 : Structure moléculaire d'une immunoglobuline (**Bertrand, 2012**).

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ , α , μ , δ , ϵ qui définissent les cinq classes d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE (**Guillevin, 2015**). Certaines classes sont divisées en sous classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2) (**Biomnis, 2012**).

L'IgA représente 10-15% de toutes les immunoglobulines (**Dalv et Says, 2018**). Elle est présente dans le sérum à la concentration de 0,7 à 3,4 mg/dl et constitue la principale classe d'Ig des liquides sécrétoires où elles existent sous forme de dimère associé à la chaîne J (**Ioic, et al, 2015**). Son poids moléculaire entre 160-350 Kda (**Bertrand, 2012**).



Figure 4 : Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgA (Structure dimérique) (**Bertrand, 2012**).

L'IgG représente 70-75% de toutes les immunoglobulines humaines trouvées dans le sang (Dalv et Says, 2018). Chez l'adulte normal, la concentration des IgG sériques est comprise entre 800 et 1400 mg/dl (loic et al 2015). Elles ont un poids moléculaire d'environ 150 kDa et sont toujours monomériques (Bertrand, 2012).

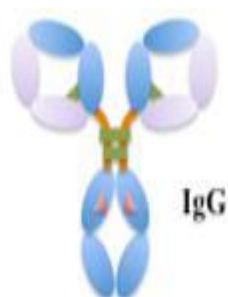


Figure 5 : Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgG (Bertrand, 2012).

L'IgM est le plus grand anticorps et le premier à synthétiser en réponse à un antigène ou à un microbe, représentant 5% de toutes les immunoglobulines présentes dans le sang (Dalv et Says, 2018). Elle est composée de cinq sous-unités monomériques liées entre elles par des ponts disulfures et par la chaîne J (structure pentamérique). La concentration sérique des IgM est comprise entre 0,5 et 2,1 g/l (loic et al, 2015) et son poids moléculaire est d'environ 950 kDa (Bertrand, 2012).

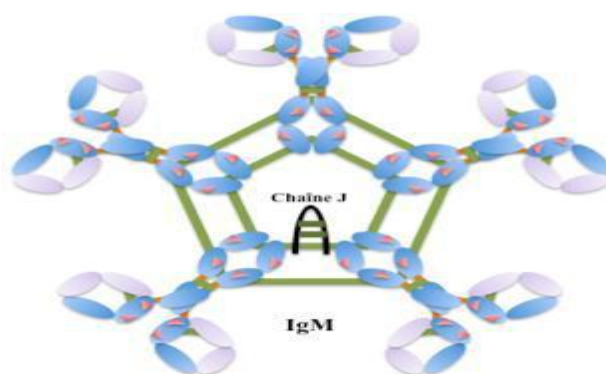


Figure 6 : Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgM (structure pentamérique, (Bertrand, 2012).

L'IgD est une autre Ig sous forme monomérique fréquemment trouvée à la surface des cellules B. sa concentration dans le sérum est d'environ 0,03 g/l Et son poids moléculaire est entre 170-180 Kda (Loic et al, 2015 ; Bertrand, 2012).

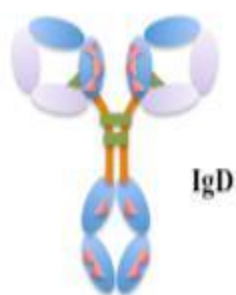


Figure 7 : Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgD (Bertrand, 2012).

L'IgE est présente dans le sérum à la concentration la plus faible (17-450 ng/ml), sous forme monomérique (Loic *et al*, 2015).

Son poids moléculaire est d'environ 190 Kda (Bertrand, 2012).

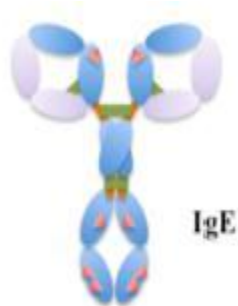


Figure 8 : Modèle bidimensionnel d'une molécule d'IgE (Bertrand, 2012).

I.3.1.2- Les chaînes légères libres

Les chaînes lourdes et légères (CLL) des Ig entières sont synthétisées de façon asynchrone et assemblées dans le réticulum endoplasmique des lymphocytes B avec une production de chaînes légères de 10 à 40 % supérieure à celle des chaînes lourdes, la cause de cet excès de production est inconnue (Martellosio *et al*, 2019).

Les chaînes légères libres (CLL) sont présentes en faible quantité; du fait de leur faible PM, elles sont filtrées par le glomérule*, puis réabsorbées et métabolisées au niveau du tube proximal, et seul une quantité minimale (1-10 mg) est finalement éliminée dans les urines (Biomnis, 2016).



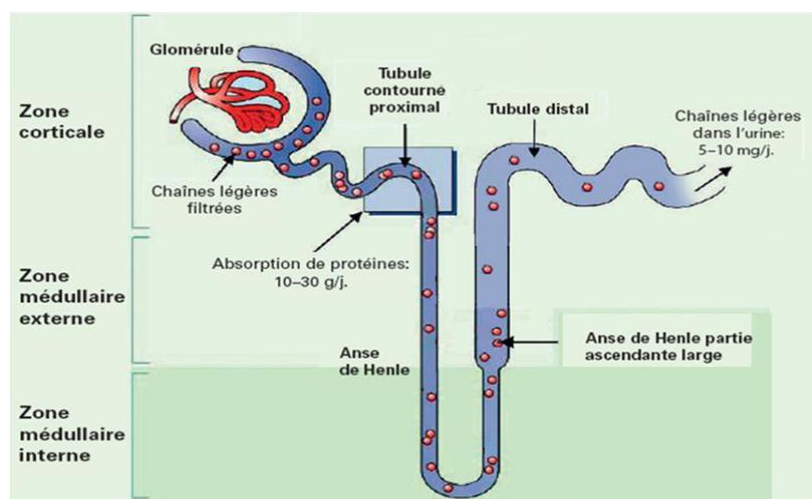


Figure 9 : Néphron montrant la filtration, le métabolisme et l'excrétion des chaînes légères libres (CLL) (Rivier et Denis, 2012).

I.3.2- La synthèse des Igs ; la physiologie Vs la pathologie

Les plasmocytes normaux produisent des immunoglobulines, qui sont des anticorps nécessaires pour combattre une infection, ces immunoglobulines sont hétérogènes secrétées par multiples clones plasmocytaires, tandis que les plasmocytes anormaux « cellules myélomateuses » présents chez les patients atteints de myélome, produisent une immunoglobuline monoclonale non fonctionnelle (Sebia, 2011).

Le terme "immunoglobuline monoclonale" se réfère au produit de sécrétion d'un seul clone plasmocytaire (Muriel, 2017) à la différence des Igs physiologiques ce qui leur confère un caractère homogène.

Cette Homogénéité est reflétée par : (Ouzzif, 2011).

- Identité de charge électrique: leur mobilité électrophorétique est homogène d'où l'apparition d'un pic étroit sur le profil électrophorétique.
- Identité structurale: la population d'immunoglobuline monoclonale ne possède qu'un seul type de chaîne lourde et un seul type de chaîne légère, cette identité structurale sera d'ailleurs à la base du typage immunochimique par d'immunofixation.
- Identité immunologique: l'ensemble des immunoglobulines monoclonales ont les mêmes déterminants, elles possèdent donc la même activité AC.

Il existe deux types d'immunoglobuline monoclonale (Deconinck, 2010) :

- ✓ Immunoglobuline monoclonale complète (95%) : composée de deux chaînes lourdes de même classe et sous-classe (IgG 70%, IgM 12%, IgA 15%, plus rarement IgD et E) et deux chaînes légères de même type.
- ✓ Immunoglobuline monoclonale incomplète (5%) : composée de Chaînes légères libres de type Kappa ou Lambda (pic monoclonal très discret ou absent à l'électrophorèse) et/ou de chaînes lourdes (rares) de type α , δ ou μ (Pic monoclonal* inconstant).

I.3.3- Relation entre le microenvironnement et la prolifération anarchique des lymphocytes B

La cellule à l'origine du MM serait un lymphocyte B post germinatif, apte à migrer vers la moelle osseuse qui lui fournit un environnement facilitant sa différenciation en plasmocyte. En plus des anomalies génétiques, les interactions entre les cellules myélomateuses et le microenvironnement médullaire sont cruciales pour le développement et la progression tumorale (**Vrancken et al., 2018**).

L'intégrine VLA-4 le récepteur d'adhésion cellulaire pour VCAM-1 et constitue l'un des principaux récepteurs d'adhésion, médiant l'adhésion des cellules du myélome au stroma de la moelle osseuse (**Sanz-Rodriguez et al. 2001**). Ce Contact direct peut être un facteur important influençant leur prolifération et leur survie (**Jurczyszyn et al, 2015**).

La croissance des cellules myélomateuses est également modulée par des cytokines* et des facteurs de croissance avec l'intermédiaire de leur récepteur membranaire spécifique. Ces facteurs sont produits de façon autocrine par les cellules de MM ou de façon paracrine par les cellules du microenvironnement (**Corre et al., 2012**) dont les plus importantes sont :

- L'interleukine*-6 (IL-6) est principalement sécrétée par les cellules du stroma médullaire. Sa sécrétion est activée par l'adhésion des plasmocytes à celles-ci (**Chaibi et al, 2000**) Cette IL permet l'activation de plusieurs voies de signalisation (MAPK, JAK/STAT et PI3K) impliquées dans la protection contre l'apoptose* et dans l'induction de la prolifération (**Bruno et al, 2005**).
- L'interleukine-1 β (IL-1 β) sécrétée par les plasmocytes myélomateux. C'est le principal facteur activant les ostéoclastes*. Elle stimule la différenciation ostéoclastique et la production d'enzymes ostéolytiques par les ostéoclastes ainsi IL-

1 β stimule la sécrétion d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire (**Chaibi et al, 2000**).

- L'IL-15 accrue chez les patients MM par rapport aux sujets sains, elle est produite par des cellules de stroma de la moelle osseuse, cellules endothéliales et fibroblastes. Il a été proposé comme un facteur de croissance anti-apoptotique et de prolifération de cellules malignes (**Pappa et al, 2007**).
- Il-10 est également considéré comme une des molécules les plus importantes pour la prolifération maligne des plasmocytes dans MM (**Pappa et al, 2007**).
- Le TGF- β 1 est synthétisé par les plasmocytes myélomateux. Il joue un rôle dans l'immunodéficience humorale et cellulaire des patients atteints de myélome en inhibant les cellules immunitaires normales (LB, LT et NK) et les macrophages. De plus, il stimule la production d'IL-6 par les cellules du stroma médullaire (**Chaibi et al, 2000**).
- L'IGF-1 (insulin growth factor 1) constitue un autre facteur majeur de prolifération des cellules myélomateuses et les protège de l'apoptose (**Facon et al, 2003 ; Georgi-Hemming et al, 1996**).
- Le VEGF (vascular endothelial growth factor) est aussi sécrété par les cellules tumorales et stromales. Il participe à l'accroissement de l'angiogenèse* au sein de la moelle osseuse et est un facteur de croissance et de migration des cellules myélomateuses (**Facon et al, 2003 ; Podar et al, 2001**).

Une forte expression du CXCR4, récepteur de SDF-1 α (aussi connu sous le nom de CXCL12 est produit par de nombreuses cellules de la moelle osseuse, notamment les cellules stromales, les ostéoblastes* et les ostéoclastes) a été montré par les cellules souches mésenchymateuses* (CSM). Les cellules MM expriment également ce récepteur et son ligand (**Jurczyszyn et al, 2015**). Le SDF-1 α intervient dans la prolifération des cellules et leur protection contre l'apoptose en activant les voies de signalisation ERK, PI3K et NF κ B (**Sanz-Rodriguez et al, 2001**).

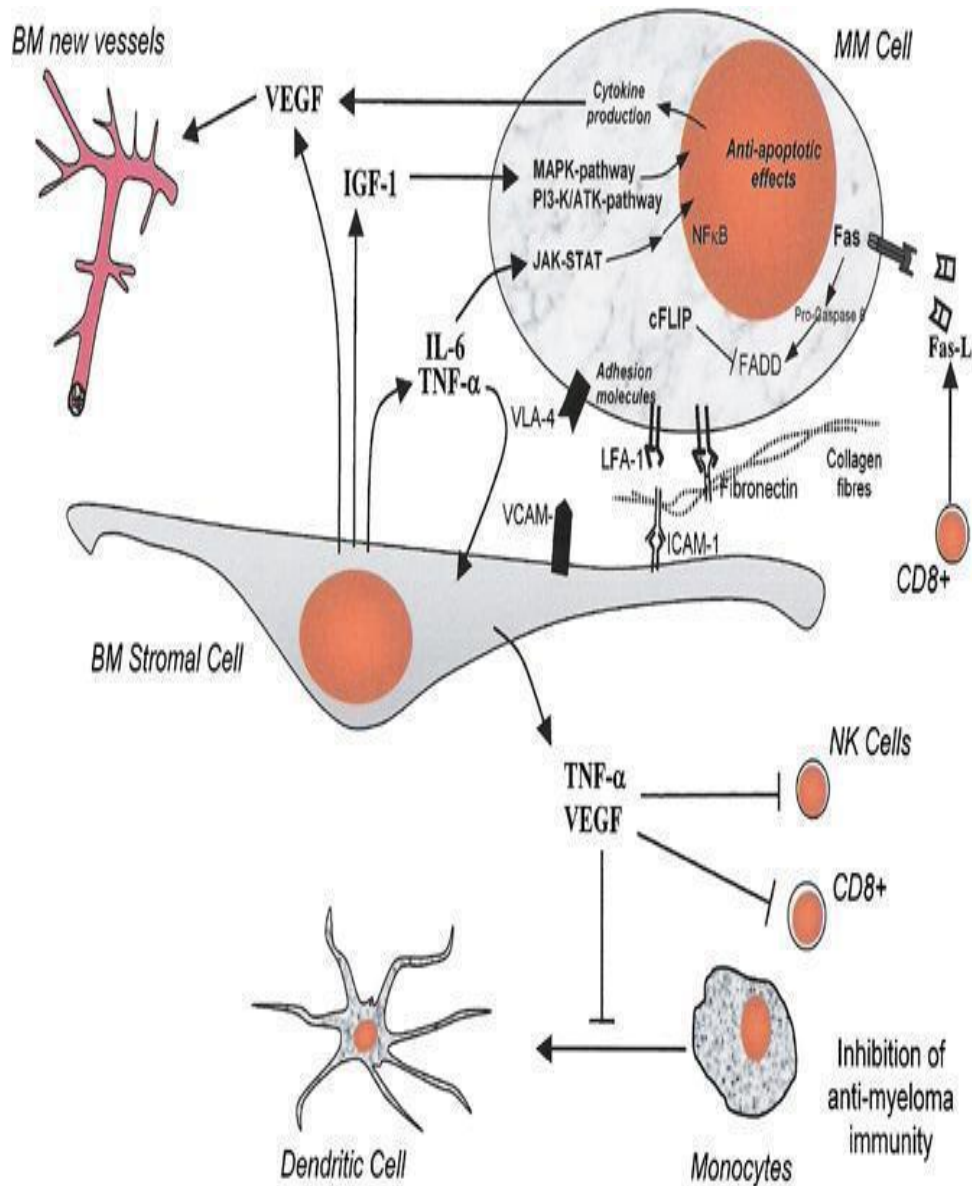


Figure 10 : Interactions entre les cellules du MM et le micro environnement médullaire (Harousseau et Moreau, 2009).

Déférents mécanismes d'échappement à l'immunité de l'hôte sont développés par les cellules MM pour assurer sa croissance et survie. La chimiokine CXCL12 par exemple, est produite à la fois par le MM et par les cellules stromales de la moelle osseuse, et a été avérée être un régulateur critique de la migration des monocytes*. La CXCL12 se fixe à son récepteur CXCR4/7 qui est surexprimé à la surface des monocytes au cours du myélome multiple et attire spécifiquement les monocytes du sang périphérique (Beider *et al*, 2014).

La polarisation des macrophages dérivés du sang vers un profil M2 ont efficacement soutenu la prolifération des MMC et les ont protégées de l'apoptose. Cette polarisation est stimulée par IL-10 et le facteur de l'hypoxie (HIF-1 α) secrété par les MMC (**Beider et al, 2014**).

I.4- Diagnostic

Le myélome multiple peut être évoqué devant des symptômes, ou être découvert lors d'examen radiologiques ou biologiques (**Haute autorité de santé, 2010**).

I.4.1- Diagnostic clinique

I.4.1.1- Myélome multiple asymptomatique (indolent)

Dans 20% des cas le myélome multiple ne se manifestent par aucun symptôme physique (**Société Française d'Hématologie, 2009**). La découverte de la maladie fait suite à un bilan biologique de routine, avec par exemple une vitesse de sédimentation élevée, ou directement de la mise en évidence d'un pic dans la fraction gamma à l'électrophorèse des protéines (**Cairolì et Duchosal, 2013**).

I.4.1.2- Myélome symptomatique et les signes révélateurs CRAB

Le myélome multiple est à l'origine de nombreuses complications cliniques, qui résultent de l'accumulation de plasmocytes malins au niveau de la moelle osseuse (**Manier et Leleu, 2011**) d'ailleurs c'est leur apparition qui oriente le plus souvent le médecin vers le diagnostic. Ces complications sont désignées sous l'acronyme "CRAB" par l'IMWG «International Myeloma Working Group», ont été actualisées en 2003 (**Ngolet et al, 2016**).



C pour hypercalcémie: est une circonstance de diagnostic de MM dans près de 20% des cas. Elle est principalement due à l'hyperostéoclastose* induite localement par les cellules myélomateuses, via une production cytokinique telle que RANKL, TNF, MIP-1, DKK1. À moindre mesure, la baisse du débit de filtration glomérulaire et le résultat de la résorption tubulaire du calcium ainsi que la diminution de l'activité ostéoblastique participe également à la survenue d'une hypercalcémie* (**Manier et leleu, 2011**).



R pour insuffisance rénale : dans 50% des cas (**Manier et Leleu, 2011**) le MM peut altérer le fonctionnement des reins, d'une part en raison de précipitation ou du dépôt tissulaire, et d'autre part en raison du calcium issu de la destruction de l'os qui peut également s'accumuler, Dans ce cas, la capacité de filtration des reins diminue,

entraînant divers troubles assez généraux (fatigue, perte de poids, nausées, démangeaisons) (Avet- Loiseau, 2019).

✓

A pour anémie : L'anémie* est présente chez la moitié des patients et peut être révélatrice du myélome (Silvestris et al., 2002). Il s'agit d'une anémie normochrome normocytaire a régénérative* (Manier et leleu, 2011). Elle est due à une diminution de la production de globules rouges par la moelle osseuse ainsi que celle de la synthèse par le rein d'une hormone appelée érythropoïétine* (Avet- Loiseau, 2019).

✓

B pour atteinte osseuse (bon lésions) : Le plus souvent, le myélome multiple est découvert à l'occasion de manifestations osseuses (douleurs rebelles non mécaniques, fractures spontanées ou tassements vertébraux) (moreau, 2006) elles sont présentes dans 70% des cas au moment du diagnostic. Ces manifestations osseuses sont dues à l'infiltration plasmocytaire qui s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes. L'atteinte osseuse peut se compliquer de compressions neurologiques, médullaires, radiculaires ou tronculaires, secondaires à un tassement vertébral, une epidurite ou un plasmocytome (Manier et leleu, 2011).

Autres complication non CRAB comme : syndrome infectieux, risque thromboembolique et syndrome d'hyperviscosité sanguine (Manier et leleu, 2011).

Le diagnostic de MM repose aussi sur la présence d'une plasmocytose médullaires supérieure à 10% souvent dystrophique, et un Pic monoclonal >30 g/L (critères majeurs) avec la présence d'au moins l'un des critères "CRAB" décrites ci-dessus (critères mineurs) ce qui différencie le MM de la MGUS ou Gammopathie monoclonale de signification indéterminé et du MM asymptomatique (Manier et leleu, 2011).

En 2014, l'IMWG a mis a jour les critères de diagnostic pour le MM, la révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques (plasmocytose 60%, ration des CLL 100, ainsi que plus d'une lésions focales sur IRM.) a une ou tous les critères CRAB citées avant (Rajkumar et al, 2014).

Tableau 1 - Critères diagnostiques du myélome multiple, du myélome multiple indolent et de la MGUS, révisés par l'IMWG (Dejoie et al, 2017).

Gammopathie Monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence des critères CRAB	Ig monoclonale < 30 g/l ET plasmocytose médullaire < 10%
MM Asymptomatique	Absence des critères CRAB	Ig monoclonale sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/l ou urinaire ≥ 500 mg/24h ET/OU plasmocytose médullaire : 10%-60%
MM Symptomatique	Présence d'au moins un des critères CRAB	Plasmocytose médullaire ≥ 10% ET/OU présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. ET Présence d'un ou plusieurs biomarqueurs suivants de malignité : Plasmocytose ≥ 60% Ratio des CLL ≥ 100 >1 lésion focale sur l'IRM

- Hypercalcémie ($\geq 2,75$ mmol/L) ;
- Insuffisance rénale (créatininémie > 177 μ mol/L) ;
- Anémie (taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- Lésions osseuses (Bone lesions) : au moins une lésion lytique, ostéopénie sévère ou fracture pathologique.

I.4.2-Diagnostic radiologique

Déférents examens d'imagerie (Radiographie standard, Scanner, IRM, TEP) sont souvent réalisés devant la survenue de complication pouvant être révélatrices du myélome multiple

(**Touzeau et Moreau, 2013**). Ces examens permettent d'établir un bilan radiographique du squelette afin de recherché d'éventuelles atteintes osseuses (**Société Française d'Hématologie, 2009**).

I.4.2.1-LA Radiographie standard

Les lésions osseuses sont variables, dont la plus évocatrice du MM sont les lacunes (géodes*) à l'emporte pièce (**Parlier-Cuau et al., 2013**). Ce sont des lacunes multiples, arrondies ou ovalaires, de taille variable, sans condensation périphérique, bien visible sur la vault crânienne, l'os iliaque et les os longs (humérus* et fémur* essentiellement) (**Touzeau et Moreau, 2013**).

Les avantages de la radiographie standard est le faible cout, la disponibilité et le dépistage des lésions corticales. Ses inconvénients : la sensibilité qu'est relativement limitée (certaines zones ne sont pas visualisées), et le nombre élevé de faux négatifs (entre 30 et 70% en comparaison avec l'IRM) (**Touzeau et Moreau, 2013**).

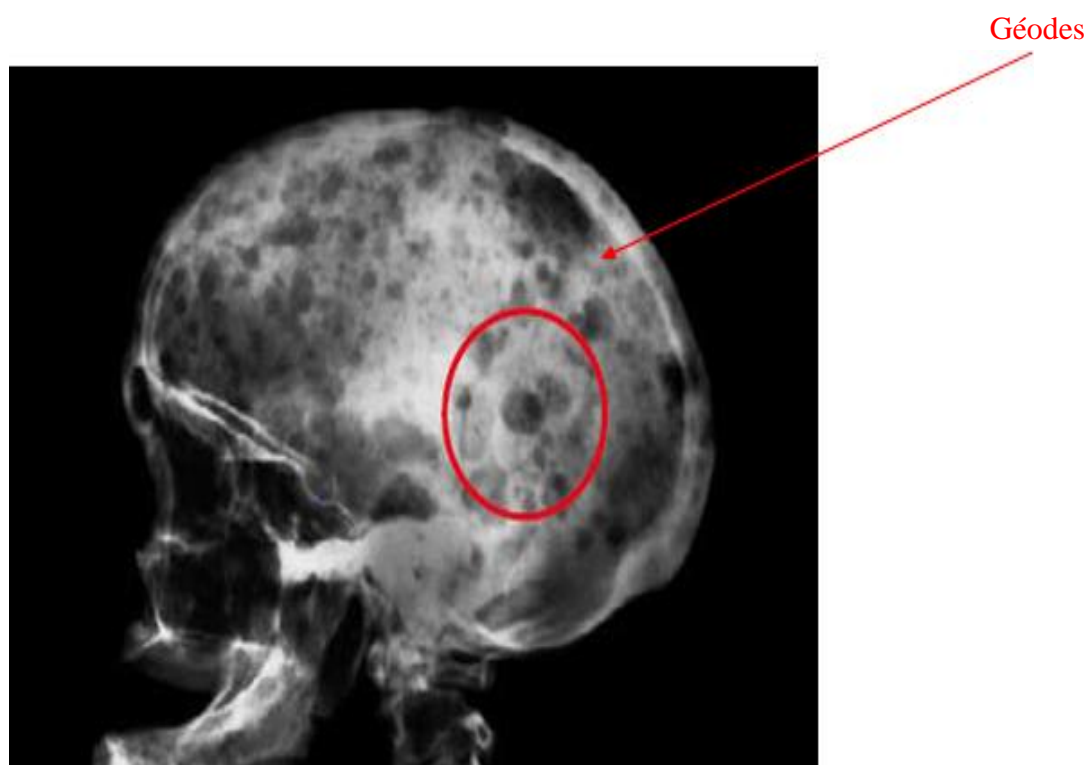


Figure 11 : Radiographie standard, des lacunes multiples à "l'emporte-pièce" (**Delaruelle et al ,2007**).

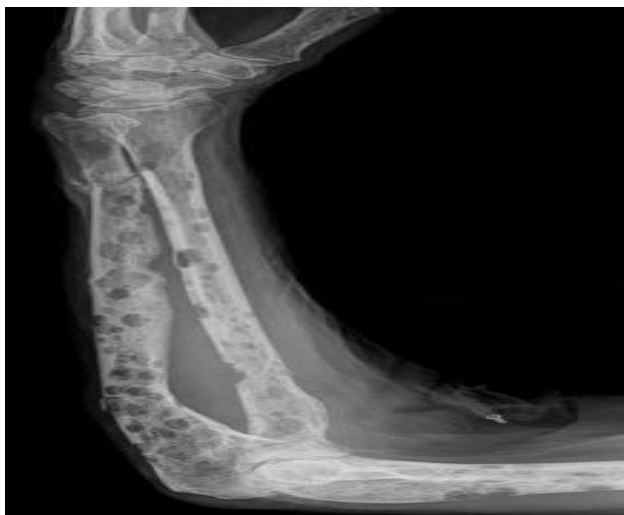


Figure 12 : Radiographie de l'avant-bras d'un patient atteint de MM (Delorme et *al.*, 2011).

I.4.2.2-Scanner ou tomodensitométrie* (TDM)

Le scanner permet de détecter les petites lésions ostéolytiques* dans le myélome multiple, qui ne sont pas vues sur la radiographie standard.

Les avantages du scanner par rapport à la radiologie standard sont les suivants : la rapidité (évaluation rapide en une seule fois de plusieurs lésions sans avoir à repositionner le patient, surtout s'il est douloureux), la sensibilité est supérieure à celle de la radiographie (révèle plus de lésions notamment dans des territoires mal visualisés par la radiographie comme les épaules, les côtes ou le sternum*).

Un des points négatifs de cette technique est la dose de rayonnements délivrés au patient qui est de 1.5 à trois fois supérieure à celle de la radiographie standard (Touzeau et Moreau, 2013).



Figure 13 : Scanner du rachis* lombaire, lacune de TH12 (Delorme et *al.*, 2011).

I.4.2.3-Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Cette technique présente un grand intérêt dans la détection des lésions de MM. Les avantages de l'IRM par rapport à la radiologie conventionnelle sont la grande sensibilité, l'imagerie extrêmement précise du squelette axial, la discrimination entre la moelle normale et envahie, un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire ou de compression neurologique avec une très bonne visualisation des masses extra-médullaires (Touzeau et Moreau, 2013). Ses limites sont sa durée d'acquisition, son coût et sa disponibilité. L'IRM corps entier est actuellement en cours d'évaluation (Charlot-Lambrecht et al., 2012).

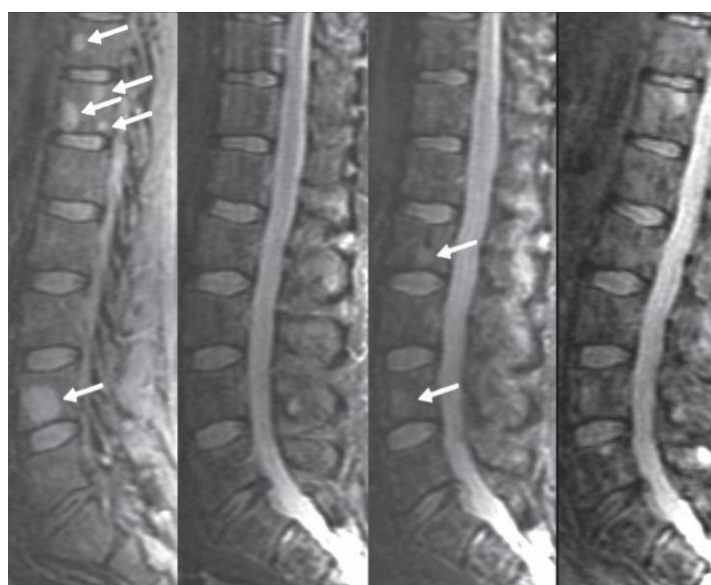


Figure 14 : Lésions lytiques de la colonne vertébrale par IRM (Walker et al., 2007).

I.4.2.4-Imagerie par TEP

L'examen par TEP dans le myélome n'est pas encore totalement validé. Néanmoins, des données de plus en plus nombreuses suggèrent que cette technique va prendre une importance considérable dans les années à venir. Un programme national STIC est en cours pour évaluer de manière prospective, la comparaison IRM/TEP de façon systématique dans le cadre d'un programme de traitement intensif (Touzeau et Moreau, 2013).

I.4.3- Diagnostic biologique

Outre un bilan radiologique, la prise en charge du MM comprend diverses analyses biologiques, indispensables au diagnostic, à l'évaluation du pronostic et à la décision thérapeutique

I.4.3.1- Electrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines est une technique de séparation des protéines réalisée afin de rechercher une prolifération monoclonales (**Ligue suisse contre le cancer, 2018**) c'est le seul test permettant de détecter et de quantifier la protéine monoclonal sans aucune ambiguïté (**Sebia, 2011**).

Il existe 2 types d'électrophorèse :

- **Electrophorèse des protéines sérique (EPS)**

Les immunoglobulines normales présentes dans le sérum diffèrent légèrement les unes des autres dans leur structure et leur charge électrique. Donc, après l'électrophorèse, elles forment une large zone diffuse et symétrique sans aucune déformation visible (**Sebia, 2011**).

Par contre, Les protéines monoclonales produites par un seul clone de plasmocytes, elles sont ainsi identiques entres elles et possèdent exactement la même charge électrique. C'est pour cette raison qu'elles migrent en formant un pic étroit sur le tracé d'électrophorèse. Dans la plupart des cas, le pic se trouve au niveau de la zone Gamma, cependant, il est possible de le trouver dans la zone Bêta-2, Bêta1 voire même dans la zone Alpha-2 (ce dernier cas reste rare) (**Sebia, 2011**).

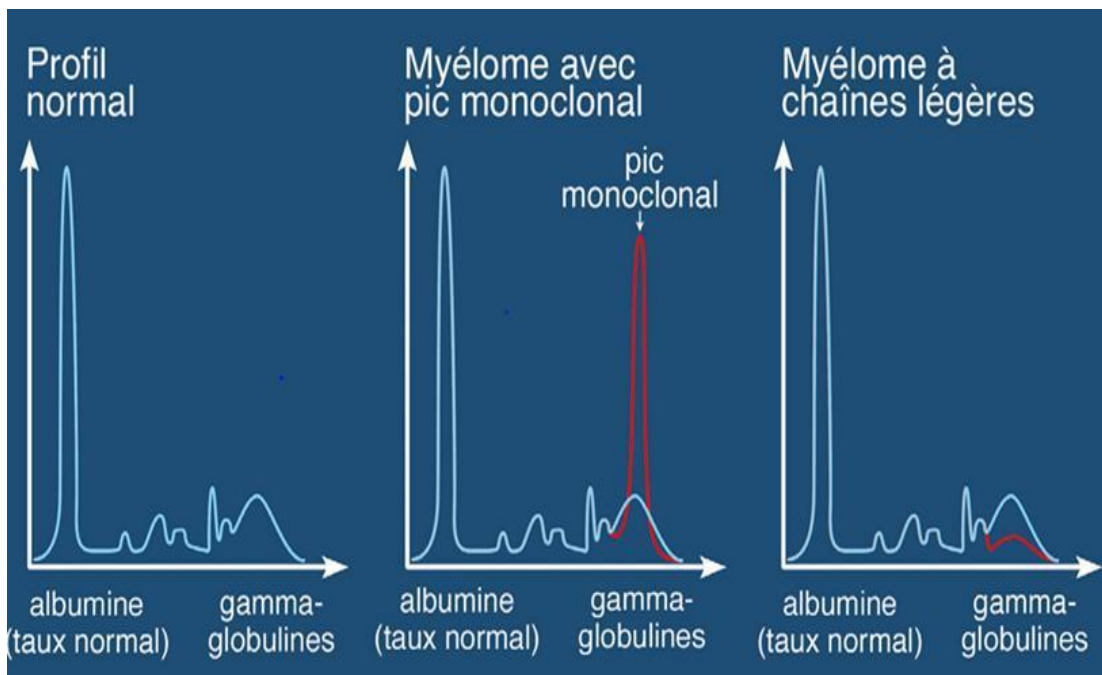


Figure 15 : Electrophorèse des protéines sérique (**Institut national du cancer, 2015**).

■ **Electrophorèse des proteines urinaire(EPU)**

Dans 15% des cas, les plasmocytes ne secrètent que des chaînes légères d'IGS .Cette situation correspond surtout au MM à chaînes légères (la chaîne lourde est alors soit Produite mais non assemblée, soit non produite (**moreau, 2006**)) et l'anomalie sérique usuelle est une hypogammaglobulinémie*. Ces chaînes légères se retrouve dans les urines, sous forme d'une protéinurie dite de « Bence-Jones » (PBJ).dans ce cas la, l'EPP sérique ne décèle pas de pic (**Haute autorité de santé, 2010**).

Ainsi, plus de 80 % des myélomes multiples produisent une immunoglobuline monoclonale complète, avec cependant un excès fréquent de chaînes légères kappa ou lambda qui peuvent être excrétées dans les urines sous forme d'une PBJ aussi (**moreau ,2006**).

Dans ces deux cas la, la protéine de « bence –Jones » (PBJ) sera détecté par une électrophorèse des proteines urinaire.

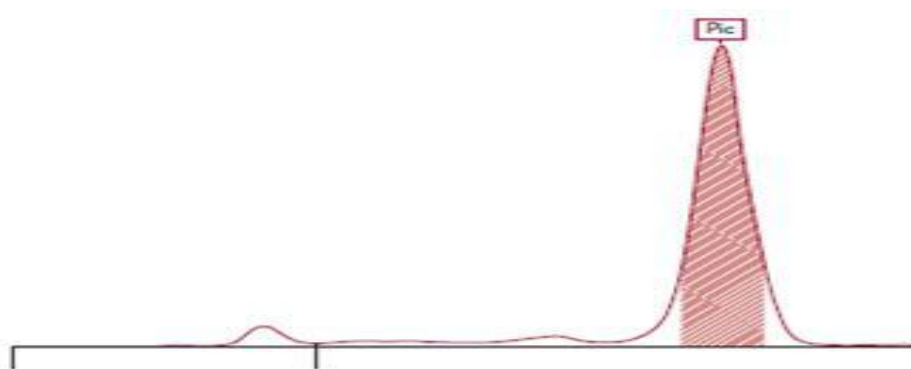


Figure 16 : Electrophorèse des proteines urinaires: quantification Monoclonal (**Dejoie et al., 2017**).

Lorsqu'un pic étroit est détecté sur le tracé de l'électrophorèse des protéines, la présence d'une protéine monoclonale est suspectée. Il est alors nécessaire de confirmer sa présence et de déterminer sa nature par une autre technique complémentaire a l'électrophorèse, appelé immunofixation (IFX) (**Sebia, 2011**).

I.4.3.2- Immunofixation des proteines sériques et urinaire

L'immunofixation des proteines sériques et urinaire est effectuée à l'aide des réactifs spécifiques, appelés antisérums, Chacun de ces antisérums réagit avec un type particulier d'une chaîne lourde ou d'une chaîne légère, C'est une technique plus sensible, permet de détecter une faible bande monoclonale qui n'est pas visible à l'électrophorèse (**Sebia,**

2011). Ainsi que, de typer la protéine monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Pour sa chaîne lourde, il s'agit la plus souvent d'une IgG (55% des MM) et d'une IgA (25% des MM), 15% sont à chaînes légères, les 5% restants sont constitués de variantes rares (IgE, IgD et plus rarement IgM), concernant les chaînes légères, le type kappa (κ) est deux fois plus fréquent que le type lambda (λ) (**Charlot- Lambrecht et al., 2012**).

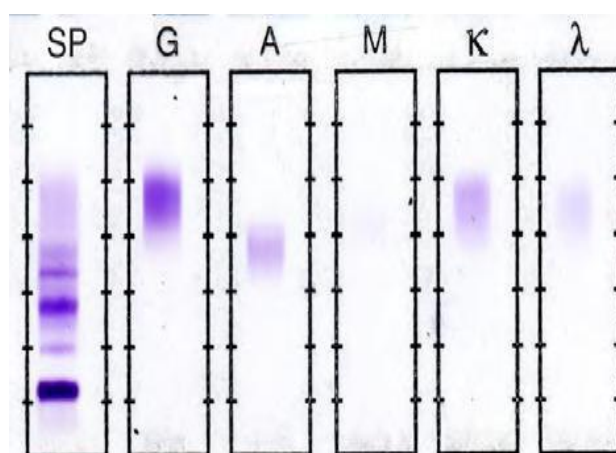


Figure 17 : résultat d'une immunofixation normale (**Keefe et al., 2011**).

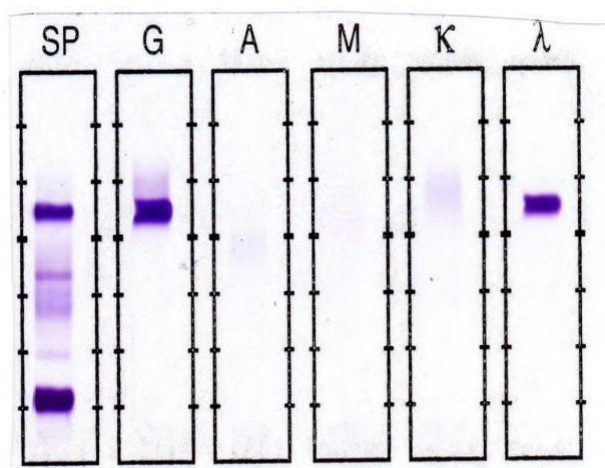


Figure 18 : bandes correspondent au IgG λ (**Keefe et al., 2011**).

L'IFX urinaire peut être effectué sur des urines concentrées ce qui permet d'augmenter la sensibilité de la technique lorsque le taux de CLL urinaire est très faible (**Biomnis, 2016**).

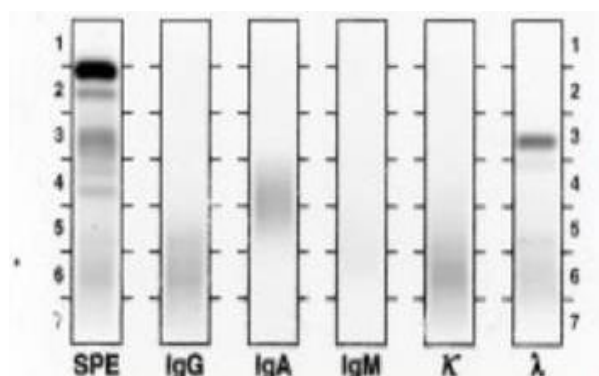


Figure 19 : Immunofixation des protéines urinaires chaîne légère λ
(Ferland, 2003).

I.4.3.3- Néphélométrie laser pour le dosage des GAM, CCLs et B2m

Le principe de la néphélométrie est largement utilisé en médecine pour mesurer la concentration de protéines dans les liquides biologiques en les précipitant par des anticorps spécifiques (**“Dictionnaire médical de l’académie de Médecine,” n.d.**).

Un rayon laser traverse le tube contenant d’éventuelles particules du précipité. La diffraction de la lumière est mesurée à la sortie. Plus il y a de précipité Ac-Ag, plus il y aura de signal sur l’appareil qui mesure la diffraction (photomultiplicateur). La mesure, rapide et automatisée, permet un dosage quantitatif (**Garlatti, 2012**).

Le dosage pondéral en néphélométrie (ou néphélométrie) des isotypes d’immunoglobulines IgG, IgA et IgM montre une augmentation d’Ig monoclonal et l’effondrement des autres classes d’Igs (**Charlot- Lambrecht et al., 2012**).

Le dosage des chaînes légères libres sériques (CLLs) est disponible depuis 2001, c’est un marqueur important dans les dyscrasies plasmocytaires. Il est ainsi recommandé en première intention pour le diagnostic des gammopathies monoclonales, en association à l’électrophorèse et à l’immunofixation des protéides sériques. Ce dosage néphélométrique permet de mettre en évidence une GM de façon très sensible, en cas d’anomalie de ratio κ/λ , qu’est le témoin d’un excès de production d’un même isotype de CLL. Le rapport normal pour CLL κ/λ est de 0,26-1,65 (**Martellosio et al., 2019**).

La néphélométrie permet aussi de révéler des taux sériques élevés de la β 2-macroglobuline* sérique (β 2-m), qui est un paramètre biologique capital dans le MM.

La β 2-m est une protéine de faible masse moléculaire, synthétisée dans toutes les cellules de l'organisme, surtout les lymphocytes et les cellules tumorales lorsqu'elles sont présentes, l'augmentation de sa concentration sérique résulte soit d'une diminution de sa filtration glomérulaire (dans le cas d'insuffisance rénale par exemple) soit d'une augmentation de sa synthèse au cours des syndromes lymphoprolifératifs (MM), et reflète l'importance de la masse tumorale, et à ce titre, un élément pronostic initial (**Biomnis, 2012**).

Chapitre II :

Matériel et Méthodes

II.1- Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective effectuée au sein du service d'immunologie du Centre Hospitalier Universitaire Mustapha Bacha, portant sur 54 patients, explorés au niveau de l'unité d'immunochimie pour suspicion du myélome multiple.

- ✓ Parmi ces 54 patients, seuls les patients qui ont des renseignements suffisants ont été pris en considération dans cette étude, soit 48 patients.

II.2- Matériel et méthodes

- Etude de 48 sérums prévenant de 48 malades pour un diagnostic du myélome multiple.
- Les urines de 24 heures ont été analysées pour 29 patients.

La stratégie de diagnostic suivi dans cette étude comporte :

- Electrophorèse des protéines sériques et urinaires (EPP).
- Immunofixation des protéines sériques et urinaires (IFX).
- Dosage des chaînes légères libres (CLL).
- Dosage de beta2-microglobuline: $\beta 2m$.

II.2.1- Electrophorèse des protéines sériques/ urinaires

Principe

L'électrophorèse est une technique permettant la séparation des protéines en fractions de mobilité différente, avec obtention de leurs pourcentages relatifs (**Le Carrer, 1994**). Il met en jeu le déplacement des protéines ionisées lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique sur un support donné (acétate de cellulose, gel d'agarose), les protéines se déplacent à des vitesses différentes en fonction de leur poids et de leur charge électrique (**Szymanowicz et al, 2006 ; Le Carrer, 1994**).

L'EPS permet de mettre en évidence un pic étroit migrant le plus souvent dans la zone des gamma globulines parfois dans la zone des béta globulines et plus rarement dans la zone des alpha 2 globulines (**Bouatay et al., 2015**).

Les CLL urinaires (CLLu) proviennent de l'excrétion urinaire des CLLs, et sont-les Constituant de la protéinurie de Bence Jones (PBJ) classiquement recherchée sur les urines de 24 h dans le myélome. La recherche de PBJ est effectuée par électrophorèse des protéines urinaires (EPU) (**Martellosio et al., 2019**).

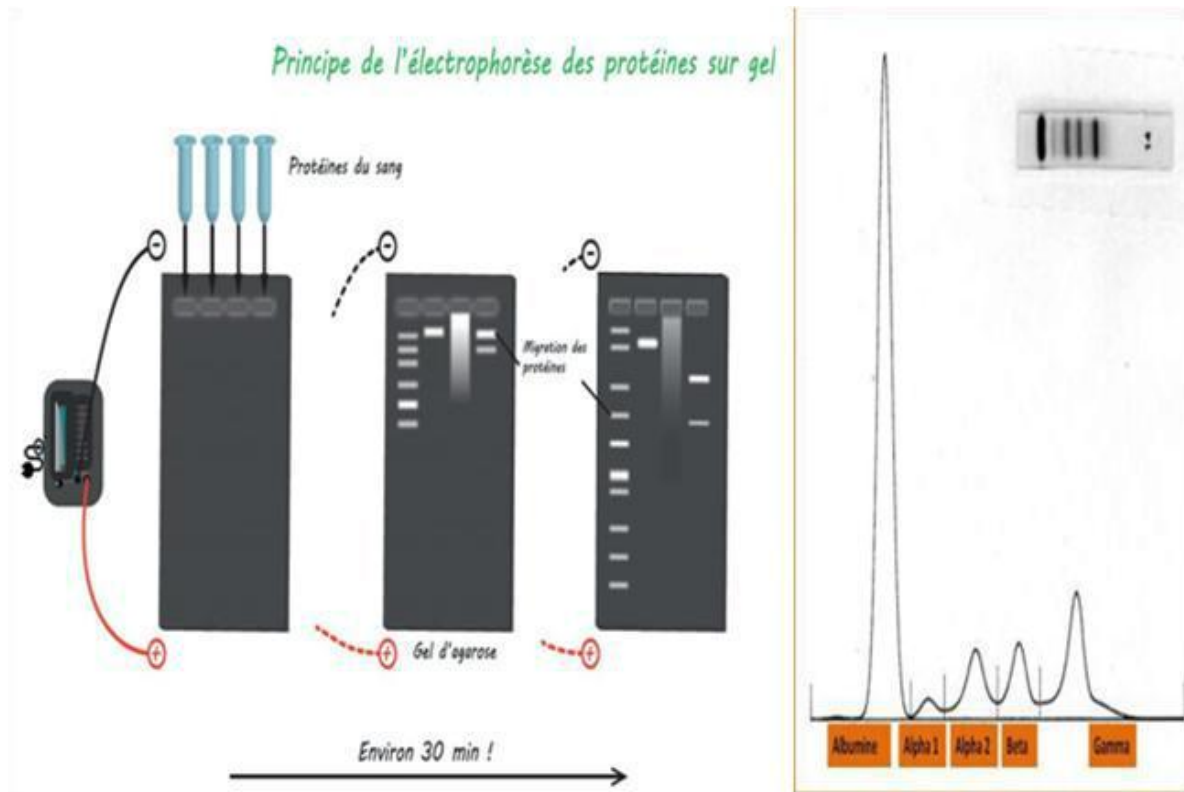


Figure 20 : principe d'électrophorèse des protéines (L'électrophorèse des protéines du sang- Parc de Cleres, n.d ; Andrès, 2013).

II.2.2- Immunofixation des protéines sériques/ urinaires

Principe

L'immunofixation est une méthode de détection par précipitation, effectuée sur un gel d'agarose après migration des protéines. Elle est réalisée à l'aide d'antisérums monovalents : Anti IgG, Anti IgA, Anti IgM, Anti kappa et Anti lambda (Jahn *et al.*, 2008).

L'IFX permet de confirmer la clonalité de la bande visualisée à l'EPS et typer l'Ig monoclonale pour sa chaîne lourde (γ , α , μ) et pour sa chaîne légère (κ ou λ) (Boutay *et al.*, 2015). Elle permet également de typer les chaînes légères libres dans les urines détectées préalablement par EPU (Jahn *et al.*, 2008).

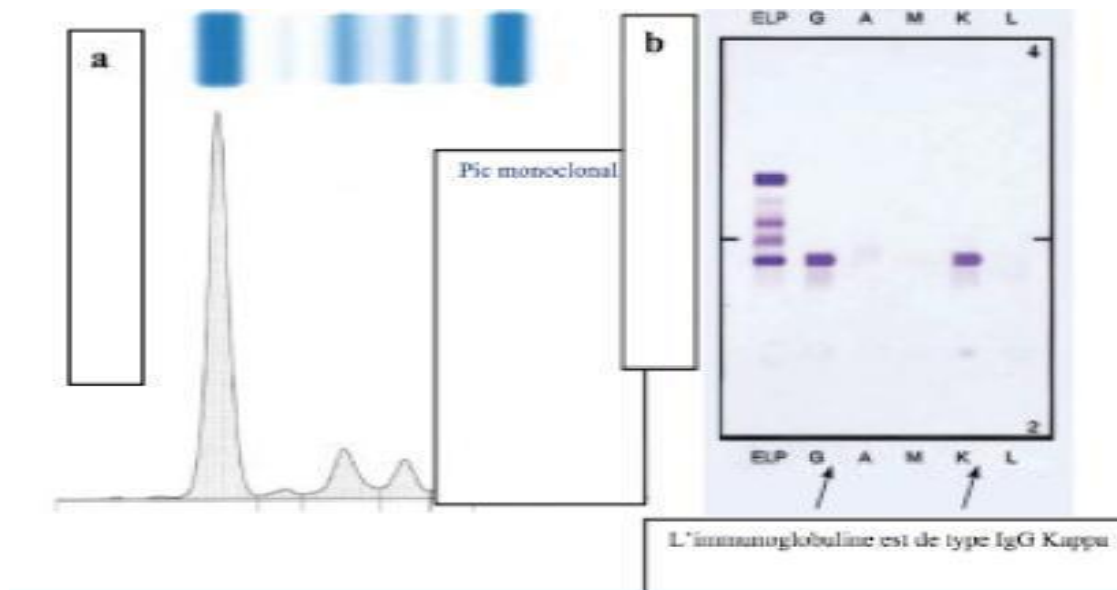


Figure 21 : Confirmation de la monoclonalité et détermination de l'isotype par immunofixation (Bouatay *et al.*, 2015).

II.2.3- Néphélémétrie laser ou immunonéphélémétrie

Principe

C'est une technique d'immunoprécipitation quantitatives en milieu liquide permettant le dosage de protéines en concentration suffisante ($> 1 \text{ mg/L}$), utilisant un faisceau laser et une colonne de liquide dans laquelle ils vont mettre en contact l'anticorps et l'antigène. Le rayon laser appliqué sur la solution indique la quantité de complexes car il a la propriété de se diffracter en présence des complexes Ag-Ac. Au niveau d'un récepteur on va récupérer la lumière diffractée permettant de convertir le signal en concentration.

(Desplat-Jego, 2015).

La néphélémétrie laser permet de déterminer le taux de $\beta 2\text{m}$, CLL et GAM au niveau sérique.

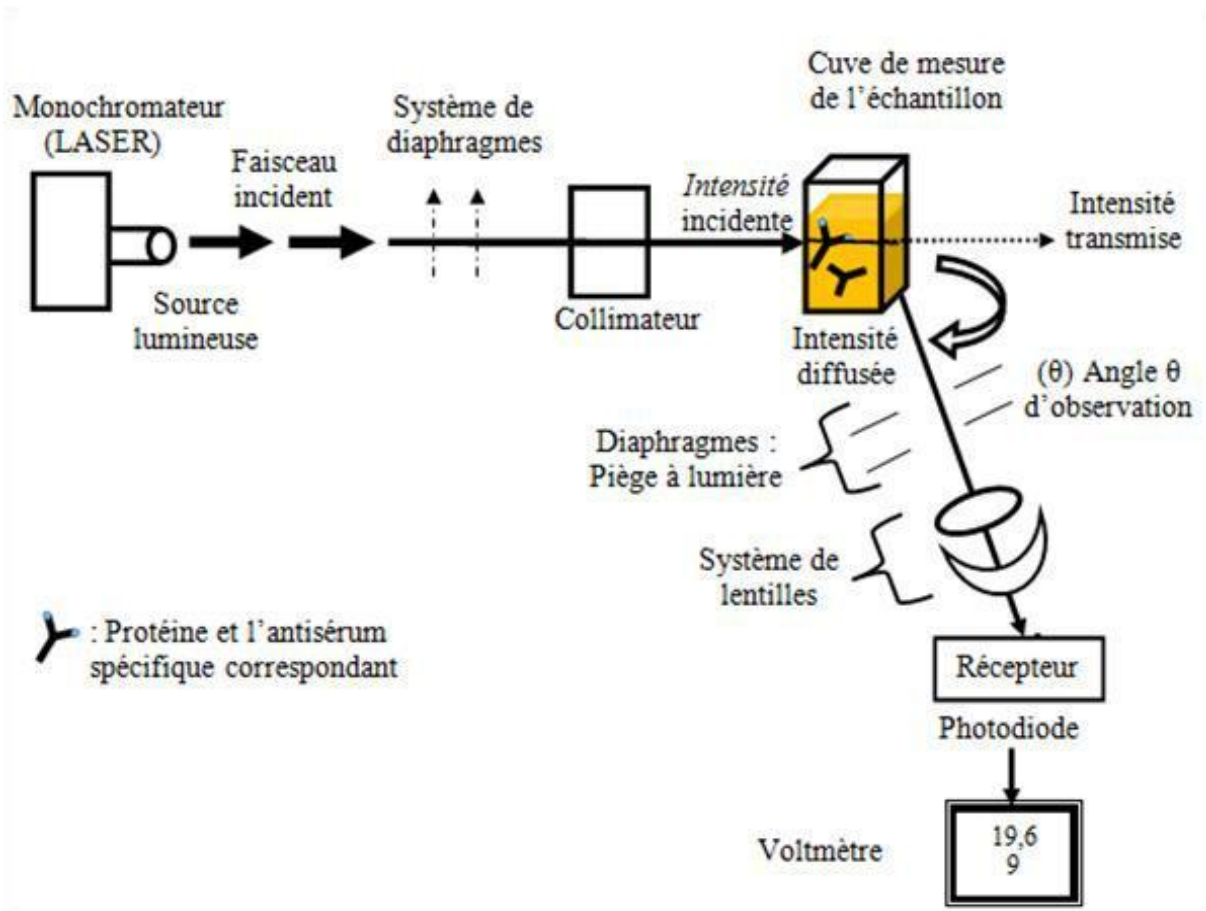


Figure22 : Schéma représentatif du principe de l'immunonéphélométrie.

Chapitre III:

Résultats et Discussion

III- 1. Résultats

Afin de mieux comprendre les caractéristiques biologiques du myélome multiple et d'évaluer l'apport des examens immunologiques dans le diagnostic de cette maladie, on a effectué une étude rétrospective qui a porté sur 48 patients diagnostiqués avec un myélome multiple, où on a comparé entre les résultats de différentes techniques effectuées selon une démarche bien établie.

III.1.1- Description de la population



Le sexe

La série comporte 21 hommes et 27 femmes soit respectivement 44% et 56%. Le sexe ratio global est estimé à 0,77.

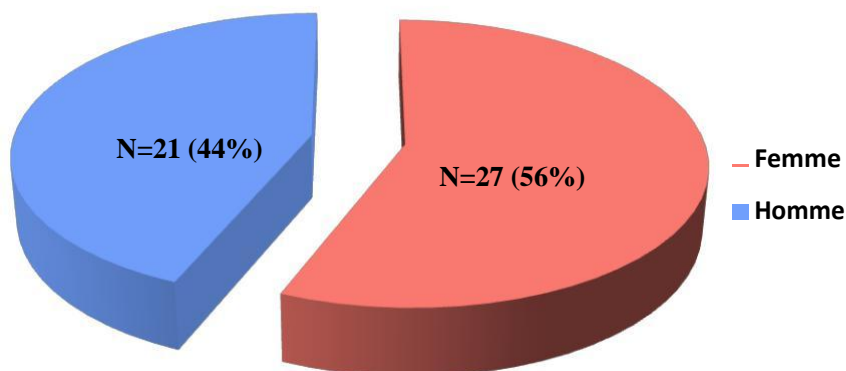


Figure 23 : Répartition des patients selon le sexe.



L'âge

L'âge moyen est de 61,8 ans avec des valeurs extrêmes de 36 et 89 ans et un écart type de 13,59. Un maximum de fréquences est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 68 ans.

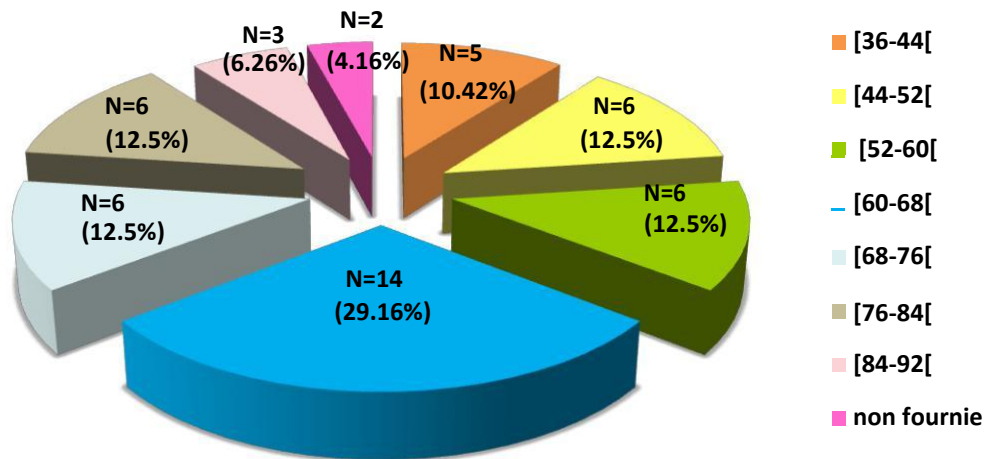


Figure24 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges

La distribution en fonction du sexe et des groupes d'âges fait apparaître :

- Un pic de fréquence pour la tranche d'âge [60-68]ans avec une prédominance masculine.
- Une prédominance féminine dans toutes les tranches d'âge à part dans la tranche [52-60] ans et [60-68]ans on note une prédominance masculine, et un pic de fréquence très important en faveur des femmes est noté dans la tranche d'âge [44-52]ans.
- Une égalité des fréquences a été notée pour la tranche d'âge [68-76]ans.

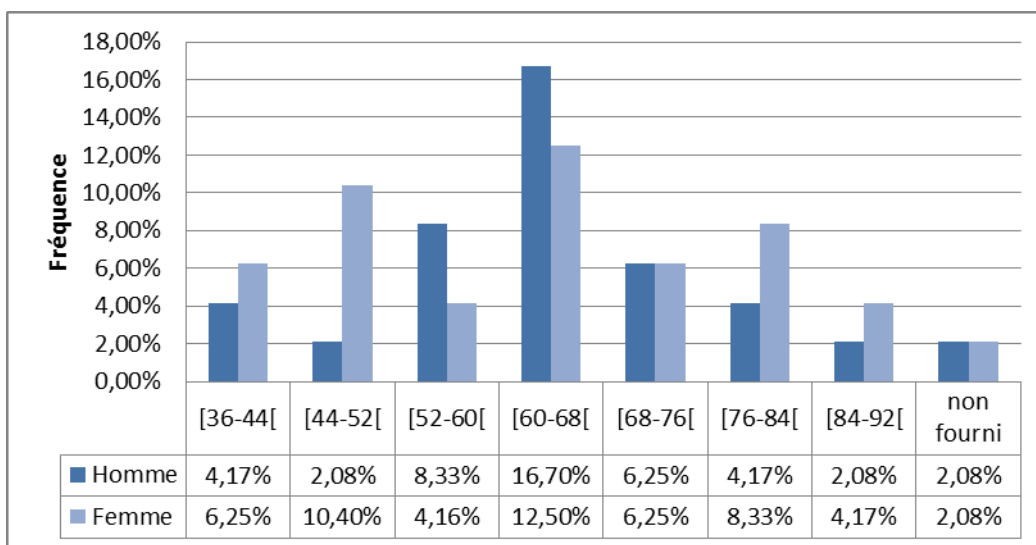


Figure 25 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âge.

III.1.2- Circonstances de découverte

Les patients sont adressés au service avec différents symptômes, les manifestations osseuses ont révélé la maladie chez 19 cas soit 39,6%, et nous relevons que les douleurs osseuses sont les plus fréquemment retrouvées.

Les manifestations rénales ont été constatées chez 9 cas soit 18,75% et viennent en 2^{ème} place. Les manifestations hématologiques sont objectivées chez 7 patients soit 14,58%, dominées par le syndrome anémique, représenté essentiellement par des bicytopénie et pancytopénie. les signes généraux sont observés chez 5 cas soit 10,41 %, ils sont représentés par l'amaigrissement et la fièvre en dehors de toute infection. Les complications neurologiques ont été observés chez seulement 2 cas soit 4,16% , donc elles sont rarement révélatrices. Une découverte fortuite de la maladie a été marquée chez 6 personnes soit 12,5%, (détection d'un pic monoclonal sur une électrophorèse des protéines sériques pratiquée lors du bilan d'une autre pathologie).

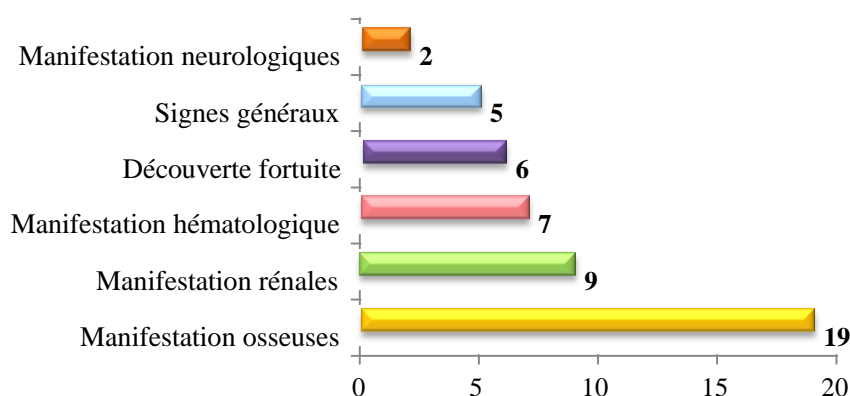


Figure26 : Répartition selon les circonstances de découverte de la maladie.

III-1.3. Répartition des patients en fonction du pic sur EPP sérique

Comme il est représenté sur la figure 27, un pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans 37 cas sur 48 tracés analysés, soit 77%, sa migration est située au niveau de la zone des gammaglobulines dans 36 cas (97,3%) et un seul cas a été marqué pour une migration dans la zone des bêta- globulines (2,7%).

Le taux du composant monoclonal varie entre 1,41 et 43,59 g/L. 43 pics sont <30 g/L soit 96,6% et seulement 2 pics sont >30 g/L soit 4,4%.

On a marqué aussi un pic biclonal dans 4 cas (6%), la migration du pic est située au niveau de

la zone des gammaglobulines et un seul cas soit 2% d'une hypogammaglobulinémie a été constaté chez notre population.

Une électrophorèse normale a été observée dans 6 cas représentant 13% de la population.

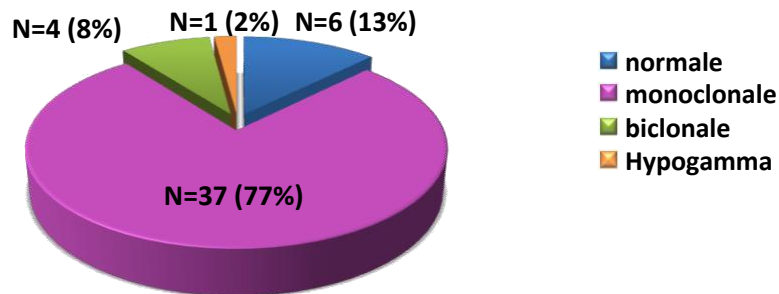


Figure 27 : Répartition des patients en fonction du pic sur EPP sérique.

III-1.4. Répartition des patients en fonction de la présence de la PBJ

Parmi 48 patients, 29 ont bénéficié d'une électrophorèse des urines suite à une demande du médecin.

Le graphique ci-dessous représente les résultats du test urinaire :

Un test PBJ négatif a été marqué chez 21 patients soit 44% et pour le reste des patients (8 cas) soit 17% un test PBJ positif a été observé.

La protéinurie est due à une présence des chaînes légers κ , λ ou du composant complet.

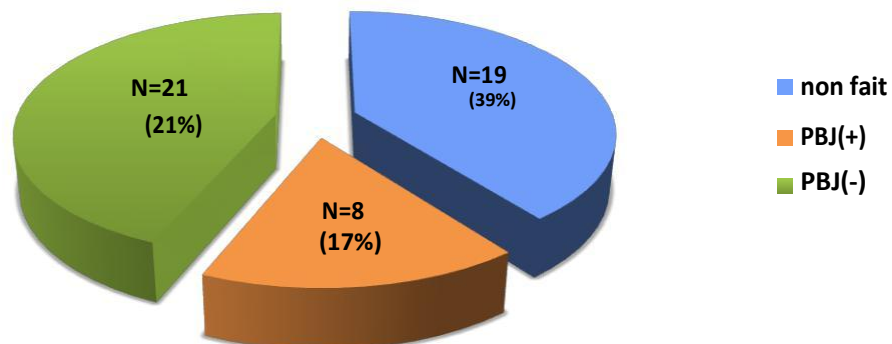


Figure 28 : Répartition des patients en fonction de la présence des PBJ au niveau des urines.

✓ Comparaison entre les résultats de l'EPP urinaire (PBJ) et sérique

29 sur 48 patients ont bénéficié à la fois d'une EPP urinaire (PBJ) et sérique.

Tableau II- Tableau comparatif entre les résultats de l'EPP sérique et EPP urinaire.

	PBJ Positif	PBJ Négatif
EPP sérique Positive	5	20
EPP sérique Négative	3	1

Parmi les 6 EPP normales, 4 ont été étayées par un test PBJ : 3 ont une PBJ positif à CLL et une seule avec une PBJ négatif.

III-1.5. Répartition des patients selon l'isotype d'Ig monoclonale

Afin de typer les Igs plusieurs tests ont été effectués, pour notre étude on a utilisés le test d'immunofixation.

III-1.5.1. Selon le type du composant monoclonal

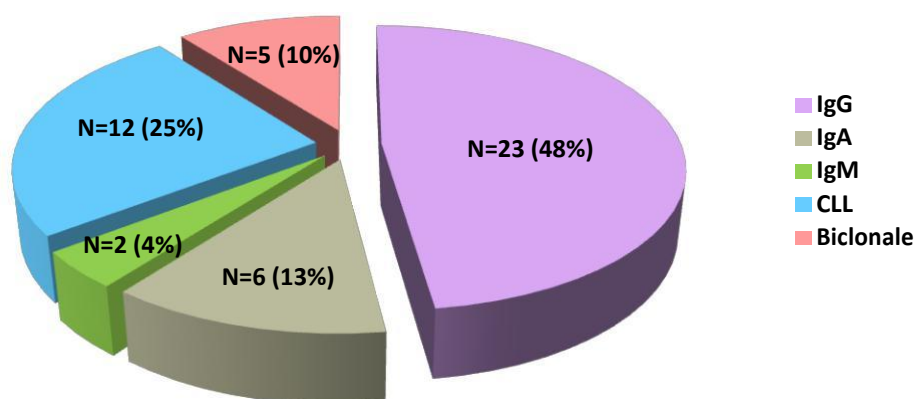
La distribution de 37 pics de gamma et bêta est dispersée sur les différentes classes d'immunoglobulines.

La présentation graphique ci-dessous relève :

Une prédominance des IgG (48%) est marquée, devant les IgA qui représentent 13% des cas. Ces deux classes dépassent largement la part des IgM qui représentent seulement 4% des cas.

Le caractère biclonal (IgG λ IgA λ ; IgA λ IgG κ ; IgA λ CLL λ) a été marqué chez 5 patient soit 10%,

Le myélome à chaîne légères est retrouvé dans 25% des cas (N=12).



✓ **Figure 29** : Répartition des patients en fonction du type du composant monoclonal.

Comparaison entre les résultats d'IFX et d'EPP sérique

Tout les patients ont bénéficié à la fois d'une EPP sérique et une IFX.

Tableau III- Tableau comparatif entre les résultats de l'EPP sérique et l'IFX.

	IFX Positif	IFX Négatif
EPP sérique Positive	42	0
EPP sérique Négative	6	0

III-1.5.2. Selon le type de chaînes légères

Dans le but de déterminer le type de chaîne légère dominante dans notre population, une IFX a été effectuée. Nous avons trouvé dans notre série 56,6% lambda et 43,4% Kappa. Une prédominance des chaînes légères λ libres (85,7%) et une prédominance des chaînes légères κ associées (53,8%).

Tableau IV- répartition des types de chaînes légères

Chaîne légère libre		chaîne légère associée		nombre total	
Λ	K	Λ	K	λ	K
12	2	18	21	30	23

III-1.6. Dosage de CLL et détermination de rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$ par néphélométrie laser

Le dosage des CLL au niveau de sérum a été effectué pour 23 patients soit 48%.

Rappelons que le rapport normal entre les $CLL\kappa$ et λ est compris dans un intervalle de 0,26- 1,65 mg/L.

En comparant à l'intervalle, 15 cas ont été marqués comme étant perturbés représentant 63% des CLL effectués.

- Une perturbation du rapport CLL en faveur de $CLL\kappa$ a été observée dans 7 cas (47%).
- Une perturbation du rapport CLL en faveur de $CLL\lambda$ a été retrouvée dans 8 cas (53%).

Les valeurs extrêmes du rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$ sont 0,0004 et 49,17 dont la moyenne est de 5,2 et un écart-type de 10,68.

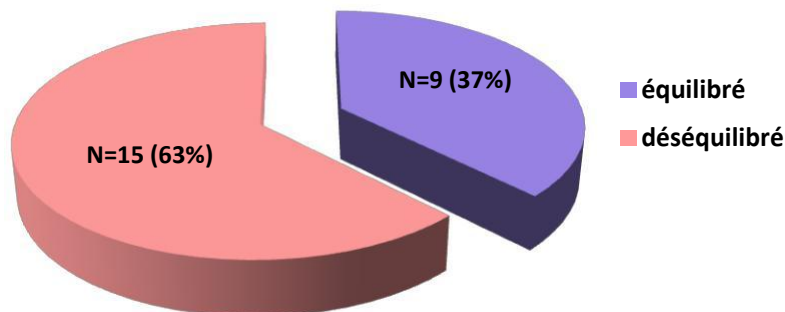


Figure 30- Répartition des patients selon le rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$.

III-1.6.1. Comparaison entre les résultats de FLC et les autres paramètres



Comparaison entre les résultats de CLL et EPP sérique

Parmi les 48 patients, 24 ont bénéficié à la fois d'une EPP sérique et une évaluation de rapport $CLL\kappa/CLL\lambda$ au niveau sérique.

Tableau V- Tableau comparatif entre les résultats de CLL et EPP sérique

	EPP sérique Positive	EPP sérique Négative
CLL déséquilibré	11	4
CLL équilibré	7	1



Comparaison entre les résultats de FLC et PBJ

Parmi les 48 patients, 12 patients ont bénéficié à la fois d'une EPP urinaire et une évaluation de rapport $\text{CLL}\kappa/\text{CLL}\lambda$ au niveau sérique.

Tableau VI- Tableau comparatif entre les résultats de CLL et EPP urinaire.

	EPP urinaire Positive	EPP urinaire Négative
CLL déséquilibré	2	4
CLL équilibré	1	5



Comparaison entre les résultats de FLC et IFX

Parmi les 48 patients, 24 ont bénéficié à la fois d'un dosage CLL et IFX.

Tableau VII- Résultat du rapport κ/λ par rapport à l'IFX sérique.

CLL déséquilibré en faveur de λ / IFX Positif (λ)	8/8
CLL déséquilibré en faveur de κ / IFX Positif (κ)	7/7

III-1.7-Répartition des patients selon la concentration sérique en $\beta 2m$

La $\beta 2m$ a été quantifiée chez 42 patients soit 87,5% par un dosage néphélométrique, afin de déterminer la gravité de la maladie en fonction de masse tumorale et/ou pour déterminer un déficit dans la fonction rénale. Le taux sérique de $\beta 2m$ varie entre 1,35 et 34,2 mg/L avec une concentration moyenne de 6,49 mg/L et un écart-type égale à 6,9.

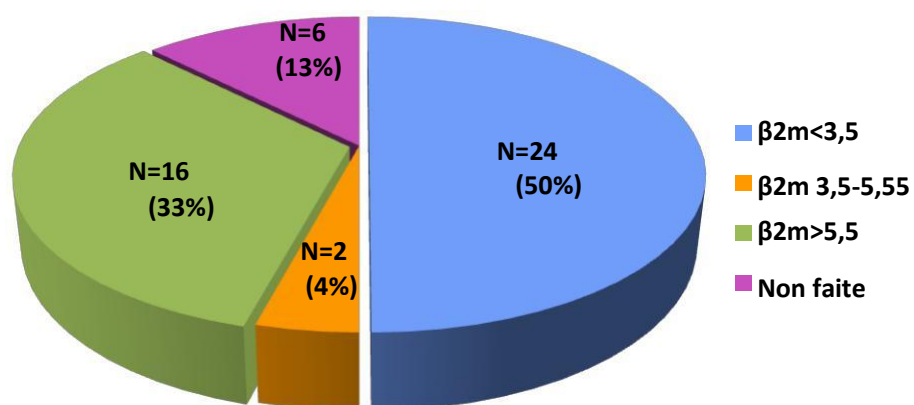


Figure 31 : Répartition des patients selon la concentration sérique en β_2m .

Le dosage de β_2m ce n'est pas un test de diagnostic mais de pronostic, dont une β_2m élevée peut s'expliquer en partie par une insuffisance rénale (trouble dans le processus d'élimination de l'excès dans les urines) ou une présence d'une masse tumorale importante.

III-2.Discussion

Le myélome multiple est défini par la prolifération maligne d'un clone de plasmocytes dans la moelle osseuse produisant souvent une immunoglobuline monoclonale (**Hamdani et Haouach, 2017**), qui peut entraîner une insuffisance rénale causée par les chaînes légères libres (protéines de bence Jones) (**Kyle et Rajkumar, 2009**). Cette prolifération clonale est également souvent responsable de complications telles que des destructions osseuses pouvant aller jusqu'à des fractures pathologiques (**Vrancken et al., 2018**).

Dans cette étude, nous avons étudié les caractéristiques cliniques et paracliniques de 48 patients atteints de MM, recrutés au niveau de service d'immunologie du CHU Mustapha Bacha à Alger.

Notre discussion va porter sur un plan épidémiologique, clinique et biologique.

La majeure partie de nos patients sont des sujets d'âge avancé ($N \geq 60$ ans) =29 soit 60,4%), l'âge moyen de la population est de 61,8 ans avec des valeurs extrêmes de 36 et 89 ans, nos résultats sont proches aux ceux de la littérature marocaine cités par Hamdani et Haouach et Mikou et al dont l'âge moyen est 59,5 ans et 59ans respectivement (**Hamdani et Haouach, 2017 ; Mikou et al., 2016**), et ceux d'une étude tunisienne cités par Makni et al dont l'âge moyen est 60 ans (**Makni et al., 1990**), en outre nos patients sont plus jeunes par rapport à ceux de la série de Bouatay et al portée sur 54 patients dont l'âge moyen est 67ans (**Bouatay et al., 2012**) et ceux de Ndomocrah et al porté sur 15 cas dont l'âge moyen est de 66,8ans (**Ndomocrah et al., 2013**).

Une légère prédominance féminine a été notée avec un taux de 56% contre 44%. Le sexe ratio (h / f) est de 0.7. Nos données concordent avec l'étude de González-Calle et al qu'il s'agissait de 72 hommes (47%) et 80 femmes (53%), avec un sexe ratio de 0,9 (**Gonzalez-Calle et al., 2016**). Contrairement aux différentes séries de la littérature qui rapportent une prédominance masculine (**fall et al., 2017 ; Hamdani et Haouach, 2017., Mikou et al., 2016**).

Il n'y a pas de prédominance d'un sexe sur l'autre Puisqu' il n'y a pas de consensus entre les résultats des déférentes études.

Les aspects cliniques du MM sont très divers et varient d'un sujet à un autre, chez notre population les signes osseux dominant le tableau clinique et représentent la manifestation la

plus fréquente révélatrice, retrouvées chez 19 patients (39,6%), nos résultats s'accordent avec les données de la plupart des littératures dont la littérature Sénégalaise de Fall et al avec une fréquence de 96,3% (**Fall et al., 2017**), la littérature tunisienne de Makni et al avec une fréquence de 60% (**Makni et al., 1990**) et la littérature marocaine de Hamdani et Haouach et Mikou et al avec une fréquence de 85,9% et 81% respectivement (**Hamdani et Haouach, 2017 ; Mikou et al., 2016**).

Il s'agit le plus souvent de douleurs osseuses type inflammatoire, intéressant surtout le squelette axial et rebelles aux antalgiques. Elles sont dues à l'infiltration plasmocytaire qui s'accompagne d'une résorption ostéoclastique et d'une inhibition de la fonction reconstructrice osseuse des ostéoblastes (La sécrétion de cytokines telles que l'interleukine IL 6, l'IL 1, le TNF alpha (tumor necrosis factor alpha) provoque une activation ostéoclastique à l'origine de modifications de l'équilibre construction/ destruction osseuse (**Bidet et al., 2007 ; Bouatay et al., 2015**). Le plus souvent les lésions osseuses apparaissent dans un profil radiographique sous forme des géodes à l'emporte-pièce (lacune ovalaire ou ronde sans structure interne visible, bien limitée, sans réaction périphérique (**Cofer, 2010**)), elles sont également facilement évaluées par un scanner ou IRM, qui sont des examens souvent demandés par le clinicien en cas des douleurs osseuses.

L'insuffisance rénale est aussi une complication majeure retrouvée avec une fréquence de 18,75% (9cas) dans notre étude. Des fréquences comparables 22% et 31% ont été trouvées dans deux grandes séries (**Blade et al., 1998 ; Knudsen et al., 2009**). La cause la plus fréquente de cette insuffisance est la tubulopathie* myélomateuse qui est caractérisée par la précipitation des CLL dans les tubules distaux (**Bouatay et al., 2015**).

Les manifestations hématologiques qui ont été objectivées, représentent 14,58% de pourcentage totale des signes soit 7cas, sont dominées par l'anémie qui est expliquée par différentes et multiples causes citant, l'accumulation des cellules myélomateuses dans la moelle osseuse qui prennent la place des cellules sanguines saines, ce qui empêche celles-ci d'accomplir leurs tâches (**Ligue suisse contre le cancer, 2018**), une suppression de l'érythropoïèse induite par les cytokines et l'expression à la surface des érythrocytes des récepteurs du mort (Fas/Fas-L, TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)) intervenant dans l'apoptose des progéniteurs érythroïdes (**Manier et al., 2011**).

L'altération de l'état général représente aussi un des signes révélateurs de la maladie (l'amaigrissement, fièvre), elle est constatée chez 5 cas (10,4%) de nos patients .Ce résultat

est différent de celui obtenu par Ndomocrah et al qui rapportait 46,7% de cas (**Ndomocrah et al., 2013**).

Les signes neurologiques (troubles de réflexion, neuropathies périphériques) sont rarement révélateurs de la maladie dans notre étude, elles sont observées chez seulement 2 cas (4,6%), ce qui est identique aux données de la littérature Sénégalais de fall et al (**fall et al., 2017**), mais ça vient à l'inverse avec les données de Ndomocrah et al où les signes neurologiques sont marqués dans 20% des cas (**Ndomocrah et al., 2013**).

Le MM a été découvert chez 12,5% des patients (N=6) d'une façon fortuite lors d'une EPP effectuée dans le cadre d'une autre pathologie.

L'électrophorèse des protéines sériques a révélée la présence d'un pic monoclonal chez 36 patients (97,3%), sous forme d'une bande étroite située dans la zone des gammaglobulines (c'est l'anomalie la plus fréquente), l'IgM peut plus rarement se situer au niveau des autres fractions protéiques, une seule migration a été marquée dans la zone des Bêta-globulines (2,7%), L'EPS permet rarement de révéler un pic monoclonal en zone des alpha-globulines (**Frédérique Retornaz et al., 2010**). En effet, dans notre série aucune Igm n'a été identifiée dans la zone des alphas globulines. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de Kyle, où un pic monoclonal a été détecté chez 82 % des patients (**Kyle, 1999**).

Un pic biclonal située au niveau de la zone des gammaglobulines a été observé chez 4 cas (6%), ce pic désigne une présence des Igs de type différent, issues de deux clones lymphocytaires différents possédant alors des propriétés électrophorétique différentes.

Une hypogammaglobulinémie est retrouvée chez un seul patient (2,08%), ce résultat est proche de celle rapportée par la série de Hamdani et Haouach dont la fréquence est de 5,4% (**Hamdani et Haouach, 2017**), cette baisse peut être expliquée par un étouffement dans la production des Igs due à l'inhibition des clones normaux par le clone plasmocytaire malin avec déficit de l'immunité humorale, dont la conséquence est l'augmentation du risque d'infections principalement à germes encapsulés.

Une électrophorèse normale a été constatée dans 6 cas soit 13% de la population, mais ça n'élimine pas le diagnostic, il faut passer à d'autres examens.

Au nombre de 48 patients, 29 ont bénéficié en même temps d'une EPP sérique et urinaire, parmi les 6 EPP normales, 4 ont été passer par une recherche de PBJ dont 1 était négatif et 3

ont trouvé des CLL, dans ce cas là le test urinaire a un intérêt diagnostique, il a été effectué afin de détecter la présence du composant monoclonal au niveau urinaire, contrairement aux autres tests urinaires qui ont été utilisés pour un intérêt pronostic tel que l'évaluation d'une insuffisance rénale.

Afin de confirmer les résultats obtenus par l'EPP sérique, le typage des immunoglobulines est recommandé, celui là peut être effectué par une immunofixation.

D'après les résultats d'identification du composant monoclonal par IFX, nous avons noté une importante augmentation des IgG avec un taux de 48% (23 cas), en comparaison avec les IgA qui est avec un taux de 13% soit 6 cas, parmi lesquelles 1 pic migre au niveau de la zone des Bêta-globulines, ce dernier représente la zone des IgA Ceci a été rapporté par Szymanowicz et al (**Szymanowicz et al., 2006**). Ces résultats sont proches de ceux rapportés par la série de Mikou et al, de Hamdani et Haouach, et de Kyle dont les fréquences sont respectivement les suivantes : IgG (57%) > IgA (28%), IgG(64%)> IgA(25%), IgG(73%)>IgA(11%) (**Mikou et al., 2016 ; Hamdani et Haouach, 2017 ; Kyle, 1999**).

La fréquence la plus basse est celle des IgM qui a été marquée chez 2 cas seulement, soit 4% ce qui est en parfaite concordance avec la littérature tunisienne de Bouatay et al dont la fréquence était de 2,9% (**Bouatay et al., 2012**). Une remarque concernant les IgM, qui constituent un sujet de controverse. Certains auteurs affirment qu'il n'existe pas de myélome à IgM et que l'existence d'un IgM au cours d'une gammopathie monoclonale serait tout simplement due à une maladie de Waldenström* (**Bisagni-Faure et al., 1991 ; Pascaud et al., 1989**).

Physiologiquement, les IgG sont les Igs les plus synthétisées suivi par les IgA ensuite par les IgM qui viennent en 3ème lieu. Ceci a été déjà rapporté par Broutin et Watier (**Broutin et Watier, 2016**). Il paraît donc tout à fait normal de retrouver une telle proportion au sein de MM.

Aucun cas de MM à IgD ni à IgE n'a été détecté dans notre série, cela rejoint les résultats de Bouatay et al dont aucun cas du MM à IgD n'a été détecté (**Bouatay et al., 2012**) et celle de Robert Kyle dont aucun cas de myélome à IgE n'a été retrouvé dans une population de 1027 patients, et seulement 2 cas de myélome à IgD ont été marqués (**Kyle et al., 2003**).

La comparaison entre les résultats de l'IFX et l'EPP sérique (EPS) a montré que les 6 cas d'EPP normale sont positifs dans l'IFX dont 5/6 sont typés à CLL, ce qui témoigne du

manque de sensibilité d'EPP dans la détection des gammopathies monoclonales notamment pour le MM à chaînes légères (Le seuil de détection des CLLs par EPS est de 2000 mg/L pour κ et de 500 mg/L pour λ , contre 150 mg/L et 100 mg/L respectivement par IF sérique (Martellosio et al., 2019)) d'où l'intérêt de compléter l'EPP par une IFX des protéines sériques, qui permet de déterminer l'isotype de la protéine monoclonale, même si aucune anomalie n'a été décelée à l'EPP.

Le myélome à chaînes légères a été retrouvé chez 12 patients (25%), correspond à une présence des chaînes légères libres λ dans 10 cas et κ dans seulement 2 cas. Physiologiquement le réarrangement du locus κ précède celui du locus λ et, s'il est productif, l'expression des gènes λ est alors inhibée c'est le phénomène d'exclusion isotypique. Ceci a été déjà rapporté par Martellosio et al (Martellosio et al., 2019) et ça explique pour quoi le nombre de cas marqué pour des κ associés est supérieur à celle de λ ($\kappa=21 > \lambda=18$). De plus, physiologiquement la proportion de CLL κ et CLL λ produites est dans un rapport de deux pour un (les CLL d'isotype κ représentent 2/3 des chaînes légères totales et 1/3 pour l'isotype λ), les monomères CLL κ sont éliminés rapidement du sang, en 2 à 4 heures, tandis que les dimères ou multimères CLL λ sont éliminés en 3 à 6 heures. Au final, le sérum contient plus de CLL λ que de CLL κ , en dépit d'une production plus importante de CLL κ (Biomnis, 2016), donc la différence remarquée chez notre population entre le nombre des λ libres (12) (on a pris en considération les CLL des cas biclonaux), et κ libres (2) est expliquée par un dysfonctionnement fatal dans le système de synthèse des LB (cellule cancéreuse) favorisant une production des CLL λ .

La présence des PBJ au niveau urinaire peut révéler une insuffisance rénale, un dépôt de chaînes légères dans les cellules de l'organisme peut entraîner des dysfonctionnements des organes concernés tel que les reins. L'hypogammaglobulinémie peut aussi être signe d'une atteinte rénale où les CLL vont être éliminées de façon plus importante dans les urines du fait de la saturation des mécanismes de réabsorption.

L'EPP normale peut être expliqué par le faible poids moléculaire des CLL qui est non détectable sur électrophorèse ou la dispersion des CLL dans les différentes zones des globulines.

D'autre part, il existe une prédominance des myélomes sécrétant une Ig complète, généralement le myélome à IgG, avec un pourcentage de 70,8% (34 cas), suivi par le myélome sécrétant une chaînes légères avec un pourcentage de 25% (12 cas) ce qui

correspond aux données de Hamdani et Haouach et Mikou et al (**Hamdani et Haouach, 2017 ; Mikou et al., 2016**). Les chaînes lourdes dans ce cas sont alors soit produites par la cellule myéломateuse mais non assemblées, soit non produites (**Moreau, 2006**).

L'IFX des protéines sériques permet une meilleure détection des CLL, mais ne permet pas la quantification. Ces données justifient l'intérêt d'un dosage immunologique quantitatif (Freelite™), automatisé et sensible (La sensibilité de cette technique est située à 0,5 mg/L (**Bouatay et al., 2015**)), des CLL pour la prise en charge des patients atteints de MM.

Le dosage pondéral des CLL (le calcul du rapport kappa/lambda) permet de faire la différence entre une augmentation polyclonale des CLL ou une production monoclonale de l'une des CLL (un rapport κ/λ supérieur à la normale : CLL kappa monoclonale ; un rapport κ/λ inférieur à la normale : CLL lambda monoclonale) (**Bouatay et al., 2015**). Ce dosage a été réalisé chez 23 patients (47,9%) montrant un rapport Kappa/Lambda anormal chez 15 d'entre eux.

La comparaison entre les résultats de CLL et EPS a montré 4 faux négatifs par rapport à l'EPS devant un rapport déséquilibré de CLL et une IFX positive (présence des CLL), ce qui confirme la forte sensibilité de test de dosage des CLL, surtout dans le cas d'un myélome à chaînes légères.

La comparaison des résultats du dosage des CLL avec ceux de l'EPP urinaire a montré un seul résultat CLL équilibré avec une EPP urinaire positive, cela peut s'expliquer par une insuffisance rénale associée à une autre pathologie que le MM, donc la présence des CLL au niveau urinaire n'est pas liée à l'augmentation de son taux au niveau sérique.

On a marqué 4 EPP urinaires comme étant des faux négatifs devant un CLL déséquilibré et une IFX positive, ce résultat peut être expliqué par le niveau du développement de la maladie, car le PBJ n'est pas détectable durant une phase précoce, à cause du bon fonctionnement des reins qui ne sont pas encore altérés, du fait de faibles taux de CLL (sauf inférieure à 2g/l) de leur caractéristique de migration et capacité à lier d'autres protéines, la difficulté de recueil des urines de 24h et la limite de sensibilité de l'électrophorèse (**Bidet et al., 2007 ; Biomnis, 2016**).

Ce test permet alors une prise en charge plus rapide, une intervention thérapeutique précoce et l'évaluation pronostique de la maladie.

La comparaison de CLL et IFX a montré une identité à 100% par rapport au type des chaînes légères, prouvant alors la spécificité de test néphélométrique.

L'ensemble des résultats confirme la démarche diagnostic suivi par le laboratoire d'immunologie de CHU Mustapha Bacha, cette démarche est basée sur la sensibilité et la spécificité du test choisi.

Conclusion

Conclusion

Le diagnostic immunologique de myélome multiple repose sur une stratégie raisonnée, utilisant divers outils diagnostiques tel que l'électrophorèse sérique et/ou urinaire, l'immunofixation et le dosage pondérale des chaînes légères libres au niveau sérique, le dosage de GAM et complété pour des intérêts du pronostic par le dosage de β_2m . L'étude rétrospective effectuée sur 48 patients atteints du MM, colligés au service d'immunologie, nous a montré que la meilleure méthode de référence pour la détection de l'Ig monoclonale chez des patients ayant un MM à Ig complète est l'électrophorèse des protéines sériques. Qui doit être complétée par un typage de composant monoclonal par immunofixation et un dosage des CLL comme un outil indispensable pour le suivi des MM à CLL.

D'après les résultats de comparaison entre les tests immunologique, le manque de sensibilité pour l'EPP sérique et urinaire exige des tests complémentaires, car une EPP ordinaire n'élimine pas la maladie au fait que l'IFX et le dosage de CLL étaient positifs. Nos résultats de typage de composant monoclonal, ont montré que MM à IgG est la forme la plus répandu devant les myélomes à CLL avec une prédominance noté pour les chaînes légères λ , myélome à IgA et à IgM.

Des investigations complémentaires sont nécessaires pour mieux définir les caractéristiques cliniques et paracliniques de MM selon les tranches d'âge et aussi pour faire le lien entre les différentes manifestations clinique et le type de myélome.

Références Bibliographiques

A

1. Ahmed Nacer R. (2014). Leucémie lymphoïde chronique Myélome Multiple Autres, *revue algérienne d'hématologie SAHTS*, 9 : 1- 67.
2. Andrès E. (2013). Conduite à tenir devant une gammopathie monoclonale. *Service de Médecine Interne*, 1-6.
3. Avet-Loiseau S. (2019). Les myélomes multiples. *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*, 1-37.

B

4. Beider. K, Bitner. H, Leiba. M, Gutwein. O, Koren-Michowitz. M, Ostrovsky. O, Abraham. M, Wald. H, Galun. E, Peled. A, Nagler. A. (2014). Multiple myeloma cells recruit tumor-supportive macrophages through the CXCR4/CXCL12 axis and promote their polarization toward the M2 phenotype. *Oncotarget*, 11283-11296.
5. Bekadja MA. Mars (2009). (Rapporteur du Groupe algérien du Myélome). Approche épidémiologique nationale. *Revue algérienne d'hématologie*.
6. Bertrand A. (2012). Production et caractérisation d'anticorps polyclonaux et monoclonaux ciblant les récepteurs des endothélines en vue d'une immunothérapie des cancers. Thèse de doctorat, Sciences agricoles. Université Paris Sud - Paris XI, Français.
7. Bidet. A, Marit G, Bérard. A. M. (2007). Intérêt du dosage des chaînes légères libres des immunoglobulines. *Technologie appliquée*, 42-47.
9. Biomnis. (2012). Immunoglobulines G, A, M. *Biomnis*.
10. Biomnis. (2016). Chaînes légères libres d'immunoglobuline ou " Protéines de Bence Jones". *Biomnis*.
11. Bisagni-Faure A, Ravaud B, Amor R. (1991). Myélome du sujet âgé : étude rétrospective de 17 cas en 10 ans. *La Revue de rhumatisme*, 58 (6) : 485-486.
12. Blade J, Fernandez-Lama P, Bosch F, Montoliu J, Lens XM, Montoto S, et al. (1998). Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med*, 158:1889—93.
13. Bouatay A, Braham-jmili N, Hassine M, Kortas M. 2015. Gammopathies monoclonales. *Revue Tunisienne de Biologie Clinique*, 22 (01) : 5 – 15.

14. Bouatay. A, Hizem. S, Ben Youssef. Y, Sayari. F, Braham. N, Khélif. N, Kortas. M. (2012). Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse et Biologie spécialisée*, 1-6.
15. Broutin M, Watier H. (2016). Les biomédicaments 2e partie : les anticorps thérapeutiques. *Apbg Biologie Géologie, (2) :97-108*.
16. Bruno. B, Giaccone. L, Rotta. M, Anderson.K, et Boccadoro. M. (2005). « Novel targeteddrugs for the treatment of multiple myeloma: from bench to bedside », *Leukemia*, 19 (10) 1729–1738.
17. Burmester GR & Pezzutto A .(2005). Développement et différenciation des lymphocytes B. In: Atlas de poche d'immunologie. Bases, analyses biologiques, pathologies. 2ème édition. Paris: Flammarion Médecine-Science, 22-35.

C

18. Cairoli, A., Duchosal, M.A., (2013). Myélome multiple: diagnostic et perspectives thérapeutiques. *Forum Med Suisse*, 13(38):746-751.
19. Chaibi. P, Merlin. L, Martin. Y, Piette. F.(2000). Myéloma and monoclonal gammopathy. *La Revue de Gériatrie, Tome, 25(4) 251-261*.
20. Charlot- Lambrecht, I ., Salmon JH., Gagneux-Lemoussu L., Brochot P., Eschard JP. (2012). Myélome multiple. *EMC - Aparatol locomotor*, 45(1) 1-13.
21. Chauberta A. B, Delacrétaza F, Schmidt P. M. (2005). Myelome multiple. *CURRICULUM*, 5:309–316.
22. Cofer.(2010). Myélome multiple. *Collège Français des Enseignants en Rhumatologie*.
23. Corre, E. Labat, N. Espagnolle, B. Hébraud, H. Avet-Loiseau, M. Roussel, A.Huynh, M. Gadelorge, P. Cordelier, B. Klein, et others.(2012). « Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma », *Cancer Res.*, 72(6): 1395–1406.

D

24. Dalv N says. 2018. Types d'anticorps, News- Medical net. URL [https://www.news-medical.net/life-sciences/Types-of-Antibodies-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/Types-of-Antibodies-(French).aspx) (accessed 8.13.20).
25. Decaux O, Lodeb L, Minvielleb S, Avet- Loiseau H. (2007). Genetic abnormalities in multiple myeloma: role in oncogenesis and impact on survival. *Elsevier Masson, Science Direct, La Revue de médecine interne*, 28:677–681.

26. Deconinck. P. E. (2010). Diagnostiquer une immunoglobuline monoclonale chez les sujets agé. Service d'hématologie: Université de Franche-Comté.
27. Dejoie T, Lakomy D, Caillon H, Pegourie B, Decaux (1017).Recommandations de l'Intergroupe francophone du myélome pour l'harmonisation de l'analyse des électrophorèses des protéines sériques et urinaires dans le diagnostic et le suivi du myélome multiple. *Hématologie*, 23(5) : 312-324.
28. Delaruelle, v., Gisele, H., & Nikole, M. (2007). *le myelome multiple*. (AFITCH-OR, Ed.) *Celgene*.
29. Delorme, Stefan, and Andrea Baur-Melnyk. (2011) .Imaging in Multiple Myeloma.” Recent results in Cancer Research. Fortschritte Der Krebsforschung. *Progrès Dans Les Recherches*
30. Depaus J. (2019). Gammopathie monoclonale de signification indéterminée. Ecu – congrès de médecine générale, *Oncohématologie*, 139 (5) : 290-292.
31. Desplat-Jego S.(2015). Tissus sanguins et systèmes immunitaire - *Immun analyse*, 1-8.
32. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. n.d.
URL<http://dictionnaire.academie.medecine.fr/index.php?q=n%C3%A9ph%C3%A9lom%C3%A8trie> (accessed 8.4.20).
33. Djouadi-Lahlou k. (2015). Lymphome Hodgkinien : Epidémiologie - Résultats thérapeutiques. Lymphome malin non Hodgkinien : Epidémiologie Leucémie Lymphoïde Chronique. Syndrome de Lyse Tumorale. Myélome Multiple. *Revue algérienne d'hématologie SAHTS*, (10-11) : 1-76.

E

34. Émile J.F. (1992). Nicole B. Physiologie de la réponse immunitaire humorale thymodépendante. *médecine/sciences*, 8 : 588-90.

F

35. Facon.T, A Yakoub, X Leuleu . (2003). Myélome multiple. *EMC Hématologie*, 13-014 – E- 10.

Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat.

36. Fall, S., Dieng, F., Diouf, C., Djiba, B., Ndao, A.C., Diago, F.S., (2017). Profil diagnostique et évolutif du myélome multiple au Sénégal: étude monocentrique de 2005 à 2016. *Pan Afr. Med. J*, 27: 1-9.

37. Ferlay J , Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D M. (2010).Estimates of worldwide burden of cancer in 2008 : *globocan 2008.UICC* , 127: 2893-2917.
38. Fermand J.P. (2016).De la gammopathie monoclonale «de signification indéterminée» aux gammopathies monoclonales de signification rénale et clinique, 06 (1) : 26-28.
39. Fermand JP., Daunizeau A., Pham BN., Intrator L., Bienvenu J., Prud'homme JL. (2003). Immunoglobulines monoclonales: Aspects cliniques. *Bioforma*, p55.
40. Frédérique Retornaz IP, Caroline Franqui,Luc Benezech,Philippe Halfon,Frédérique Rousseau,Michelle Merlin,Catherine Molines. (2010). Conduite à tenir devant la découverte d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines. *Ann Gerontol* 3 : 15-21.

G

41. Garlatti V. (2012). La boîte à outils des immunologistes, *Immunologie*, 1-17.
42. Georgii-Hemming P, Wiklund HJ, Ljunggren O, Nilsson K. (1996). Insulin-like growth factor I is a growth and survival factor in human multiple myeloma cell lines. *Blood*, 88: 2250- 2258.
43. Gonzalez-Calle. V, Da vila J, Escalante. F, de Coca. A, Aguilera. C, Lopez. R, Barez. A, Alonso. J.M, Hernandez. R, Hernandez. J.M, de la Fuente. P, Puig. N, Ocio. E, Gutierrez. N. (2016). Bence Jones proteinuria in smoldering multiple myeloma as a predictor marker of progression to symptomatic multiple myeloma. *Leukemia*.

H

44. Hamdani, H., Haouach, K., (2017). Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques du myélome multiple à l'Hôpital universitaire Mohammed VI de Marrakech. *Journal of Applied Science and Research*, 5 (3): 133-140.
45. Harousseau. J. L et Moreau. P. (2009). « Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma », *N. Engl. J. Med.*, 360 (25) 2645–2654.
46. HAS. (Décembre 2006). DOSAGE SÉRIQUE DES CHAÎNES LÉGÈRES LIBRES. Haute autorité de santé.
47. HAS. (Décembre 2010). *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique hématopoïétique, myélome multiple. Institut National Du Cancer*, Haute autorité de santé.

I

48. Institut national du cancer et association française des malades du myélome multiple .2015. Comprendre le myelome multiple, *INCa*, P17.
49. International Agency for Research on Cancer. (1991). *Occupationnel exposures in insecticide application, and Somme pesticides*.
50. International Myéloma Fondation.(2011).Comprendre l'électrophorèse avec le support de la société *Sebia*, 1-27.

J

51. Jahn L, Diez G, Goetz J. (2008). Apport de l'électrophorèse capillaire et du dosage des chaînes légères libres dans l'exploration des immunoglobulines : le point de vue de l'immunologiste. *Immuno- Anal. Biol. Spéc*, 23: 231–239.
52. Jurczynsyn. A, Zebzda. A, Czepiel. J, Gdula-Argasińska. J, Perucki. W, Skotnicki. A, Majka. M. (2015). The Analysis of the Relationship between Multiple Myeloma Cells and Their Microenvironment. *Journal of Cancer*, 6(2): 160-168.

K

53. Keefe. O, John, Robinson. S, Eller brook. R, Spencer. J. (2011). An Immunofixation Tutorial. Helena laboratories.
54. Knudsen, L. M., Hippe, E., Hjorth, M., Holmberg, E., Westin, J., (2009). Renal function in newly diagnosed multiple myeloma - A demographic study of 1353 patients. *European Journal of Hematology*, 53: 207–212.
55. Kuehl W, Bergsagel P. (2002). Multiple myeloma: evolving genetic events and host interactions. *Nature Reviews Cancer*, 175-187.
56. Kyle RA. (1999). Sequence of Testing for Monoclonal Gammopathies. *Arch Pathol Lab Med*, 123(2):114—118.
57. Kyle. A, Gertz. M, Witzig. T, Lust. J, Lacy. M, Dispenzieri. A, Fonseca. R, Rajkumar. S. V, Offord. J, Larson. D, Plevak. M, Therneau. T, Greipp. P. (2003). Review of 1027 Patients With Newly Diagnosed Multiple Myelomas. *Mayo Clin Proc*, 78:21-33.
58. Kyle. A, Rajkumar. S. (2009). Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*, 23:3-9.

L

59. L'électrophorèse des proteines du sang- Parc de Cleres . n.d. URL <http://www.parcdecleres.net/fr/les-missions-du-parc/lelectrophorese-des-proteines-du-sang/> (accessed 8.24.20).

60. Le Carrer D. 1994. Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques. Interprétations illustrées. Issy-les-Moulineaux : Laboratoires SEBIA ,1-122.
61. Leuraud, K., Richardson, D.B., Cardis, E., Daniels, R.D., Gillies, M., O'Hagan, J.A., Hamra, G.B., Haylock, R., Laurier, D., Moissonnier, M., Schubauer-Berigan, M.K., Thierry-Chef, I., Kesminiene, A., (2015). Ionising radiation and risk of death from leukemia and lymphoma in radiation- monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol*, 2: 276–281.
62. Ligue suisse contre le cancer. (2018).Le myelome multiple, cancer des plasmocytes, maladie de kahler, P10.
63. Loic, G., Meyer, O., Hachulla, E., & Sibilia, j. (2015). *Traite des maladies et syndromes systemitiques* (6e édition ed.). *Lavoisier, Medecine sciences*, P5.

M

64. Makni, S., Zouari, R., Barbouch, M.R., Ayed, Kh., Moalla, M., Zakraoui, L., (1990). Gammopathies monoclonales en Tunisie. *Revu. Fr. Transfus. Hémobiologie*, 33 : 31–38.
65. Manier. S, Leleu. X. (2011). Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myéloma Working Group (IMGW). *Elsevier Masson, Science Direct, Elsevier Masson France*, 26:125-136.
66. Martellosio, J-P. Leleu, X. Roblot, P. Martin, M. Puyade, M. (2019). Dosage des chaînes légères libres : indications et méthodes. *Elsevier Masson, Science Direct, Elsevier Masson France, La Revue de médecine interne* ,40 :297-305.
67. Médecins de la Société Française d'Hématologie. (2009). Le myelome multiple .*Association Française des Malades du Myélome Multiple*, 1-2.
68. Mikou, S., Arrayhani, M., Sqalli, T., (2016). MYÉLOME MULTIPLE: UNE EXPÉRIENCE DE DÉPARTEMENT DE NÉPHROLOGIE. *Journal of Médical and Surgical Research*, 3(1) : 234-244.
69. Moreau P, Facon T, Leleu X, Morineau N, Huyghe P, Harousseau JL et al. (2002). Recurrent 14q32 translocations determine the prognosis of multiple myeloma even in patients receiving intensive chemotherapy. *Blood* 100 : 579-583.
70. Moreau Ph. (2006). Myélome multiple des os. *Revue du praticien*, 56:763-768.

71. Muriel D. (2017). Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et conduite à tenir en cas d'une immunoglobuline monoclonale. *Haute Autorité de santé*.

N

72. Nair. S., Branagan. A.R., Liu. J., Boddupalli. C.S., Mistry. P.K., Dhodapkar. M.V. (2016). Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma. *N. Engl. J. Med*, 374:555–561.
73. Ndomocrah, A., Ouavene, J., Mobima, T., Yonli Yakelendji, B., Gosta, A., Lefaou, A., (2013). Aspects épidémiologiques-cliniques-radiologiques, thérapeutiques et évolutifs du myelome multiple à l'hôpital de l'amitié de Bangui. *J Afr Imag Méd*, 3(5): 159-163.
74. Ngolet, L., Kocko, I., Galiba Atipo, F., Guelongo Okouango Ova, J., Ntsiba, H., Elira Dokekias, A., (2016). Le myelome multiple symptomatique à Brazza ville : a propos de 40 cas *Ann. Univ. M. NGOUABI*, 16 (1): 1–7.

O

75. Ouzzif. Z. (2011) Les Gammopathies Monoclonales exploration biochimique.

P

76. Pappa. C, Miyakis S, Tsirakis G, et al. (2007). Serum levels of Interleukin-15 and Interleukin-10 and their correlation with proliferating cell nuclear antigen in multiple myeloma. *Cytokine*, 37:171-175.
77. Parlier-Cuau. C, Brouard. R, Laouisset. L, Touraine. S, Hamzé. B, Petrover. D, Bousson. V, et Laredo. J. D. (2013). « Diagnostic d'une lacune de la voûte du crâne », *Rev. Rhum. Monogr.*, 80 (1) 44–57.
78. Pascaud F., Tavernier C. Lavault F., Mallefert J. F., Strauss J. (1989). Myélome multiple chez les sujets de plus de 80 ans, facteurs pronostiques. *Sem. Hôp. Paris*, 65 : 2577-2581.
79. Perrotta, C., Staines, A., Codd, M., Kleefeld, S., Crowley, D., Mannetje, A., Becker, N., Brennan, P., De Sanjosé, S., Foretova, L., Maynadié, M., Nieters, A., Boffetta, P., Cocco, P., (2012). Multiple Myeloma and lifetime occupation: results from the EPILYMPH study. *J. Occup. Med. Toxicol*, 7(1): 1- 6.

80. Podar K, Tai YT, Davies FE, Lentzsch S, Sattler M, Hideshima T et al. (2001). Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood*, 98: 428-435.

R

81. Rajkumar, S.V., Kyle, R.A., (2005). Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *May Clin. Proc*, 80: 1371–1382.
82. Rajkumar. S, Dimopoulos. M.A, Palumbo. A, Blade. J, Merlini. G, Mateos. M-V, Kumar. S, Hillengass. J, Kastritis. E, Richardson. P, Landgren. O, Paiva. B, Dispenzieri. A, Weiss. B, LeLe. X. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*, 538–48.
83. Rivier, Denis. (2012). Chaînes légères libres d'immunoglobulines et gammopathies. *Forum Med Suisse*, 12(29–30):585–592.

S

84. Sanz-Rodriguez. F, Hidalgo. A, Teixido. J. (2001). Chemokine stromal cell-derived factor-1alpha modulates VLA-4 integrin-mediated multiple myeloma cell adhesion to CS- 1/fibronectin and VCAM-1. *Blood*, 97:346-351.
85. Schroeder Jr. W, Cavacini. L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *Allergy Clin Immunol*, 41-52.
86. Shapiro-Shelef M, Calame K. (2005). Regulation of plasma-cell development. *Nat Rev Immunol. Mar*, 5(3):230-42.
87. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, et al (2002). « Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L+/TRAIL+ highly malignant plasma cells, a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma », *Blood*, 99(4): 1305–1313.
88. Société canadienne du cancer. n.d. facteurs de risque du myélome multiple. [www.cancer.ca. URLhttps://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/risks/?region=qc](https://www.cancer.ca/443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/multiple-myeloma/risks/?region=qc) (accessed 6.30.20).
89. *Sur Le Cancer* 183: 133–47.
90. Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, Le Carrer D. (2006). Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. *Ann Biol Clin*, 64 (4) : 367-80.

T

91. Teoh, P.J., Chng, W.J., (2014). P53 Abnormalities and Potential Therapeutic Targeting in Multiple Myeloma. *BioMed Res. Int*, 1–9.

92. Tian, E., Sawyer, J.R., Heuck, C.J., Zhang, Q., van Rhee, F., Barlogie, B., Epstein, J., (2014). In multiple myeloma, 14q32 translocations are nonrandom chromosomal fusions driving high expression levels of the respective partner genes. *Genes, Chromosomes & Cancer* ,53 :549–557.
93. Touzeau. C, Moreau. P. (2013).Imagerie du myélome multiple. *Elsevier Masson; Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 94 : 196—198.

V

94. Van de Donk, N.W.C.J., Mutis, T., Poddighe, P.J., Lokhorst, H.M., Zweegman, S., (2016). Diagnosis, risk stratification and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma. *Int. J. Lab. Hematol*, 38: 110–122.
95. Vekemans, M.C., Caers, J., Doyen, C., Michaux, L., (2013). Gammopathies monoclonales de signification indéterminée. *Louvain Med*, 132 (2): 51-62.
96. Vrancken D.L, Muller J, Lejeune, M., Gregoire, D.C., Delens, L., Jaspers, D.A., Servais, S., Prijck, B., Baron, P.F., Caers, J., (2018). Nouveautés dans la prise en charge du myélome. *Rev. MÉDICALE SUISSE* ,14:1438–1442.

W

97. Walker. R, Barlogie B, Haessler J, et al. (2007). Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol*, 1121-1128.

Glossaire

Anémie : Réduction du nombre des globules rouges (hématies) ou de la quantité d'hémoglobine par unité de volume de sang.

Anémie normochrome normocytaire a régénérative: une anémie caractérisée par une diminution de nombre des globules rouges qui ont une taille et une forme normale associée à un déficit de production médullaire.

Angiogenèse : la formation de nouveaux vaisseaux sanguins ou néovascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant.

β 2 -microglobuline : Protéine intervenant dans la réponse immunitaire de l'organisme, et plus particulièrement, dans l'activation des lymphocytes T et les cellules du système immunitaire.

Cellule souche hématopoïétique (CSH) : est un type de cellule à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines, elles possèdent une capacité d'auto renouvellement et se localisent au niveau de la moelle osseuse.

Cellules souches mésenchymateuses : sont des cellules souches multipotentes que l'on trouve dans la moelle osseuse et qui sont importantes pour produire et réparer les tissus squelettiques tels que le cartilage, les os et les graisses.

Chimiokines : des cytokines (des messagers du système immunitaire) récemment découvertes. Leur fonction principale est d'attirer les leucocytes (globules blancs) sur le site inflammatoire, à l'endroit où elles sont produites.

Cytokines : sont des substances solubles de communication synthétisées par les cellules du système immunitaire, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Erythropoïétine : Hormone qui stimule la formation et la croissance des globules rouges.

Fémur : Os long constituant le squelette de la cuisse.

Géode : Cavité osseuse pathologique donnant sur les clichés radiographiques une image radio transparente.

Glomérule : Première partie du néphron (unité anatomique et fonctionnelle du rein), où a lieu la formation de l'urine primitive, élaborée à partir du sang.

Hémopathie maligne : maladie cancéreuse qui se caractérise par la prolifération anormale dans la moelle osseuse et/ou les organes lymphoïdes et/ou dans le sang, des cellules fabriquées par la moelle osseuse.

Humérus : Os long formant le squelette du bras.

Hypercalcémie : Présence d'un taux sérique de calcium élevé.

Hyperostéoclastose : désigne l'activité exagérée des ostéoclastes ce qui aboutit à la la résorption du tissu osseux.

Hypogammaglobulinémie : déficit immunitaire caractérisé par de très faibles taux d'anticorps (immunoglobulines) en dépit d'un nombre normal de lymphocytes B.

Interleukine : Molécule sécrétée par les lymphocytes ou par les macrophages et souvent de messenger dans la communication entre les cellules du système immunitaire.

Lésion osseuse lytique : dans le myélome, il s'agit d'une lacune (c'est-à-dire d'un « trou » dans l'os) provoquée par l'action des plasmocytes malades, qui accélèrent la destruction de l'os tout en freinant sa reconstruction.

Leucémie: Maladie qui se caractérise par la production d'un grand nombre de globules blancs immatures qui, s'ils quittent la moelle osseuse et circulent dans le sang, peuvent envahir tous les organes. On parle parfois de cancer du sang.

Lymphocytes : Sous-groupe de globules blancs. Appartenant au système immunitaire, ils détectent les cellules étrangères ou malades et peuvent les éliminer et fabriquer des anticorps.

Lymphome : est un cancer du système lymphatique, caractérisé par la prolifération anarchique des cellules de lignée lymphoïde.

Maladie de Waldenström : Cancer hématologique, caractérisé par un envahissement médullaire par les lymphocytes B, produisant une IgM monoclonale.

Monocytes : Sous-groupe de globules blancs, ce sont les progéniteurs des macrophages, de grosses cellules capables de détruire des corps étrangers.

Organes lymphoïdes secondaires : lieu d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative.

Ostéoblastes : cellules qui forment l'os.

Ostéoclastes : cellules qui dégradent l'os.

Pic monoclonal : variation observée sur les résultats d'une électrophorèse des protéines signifiant la présence anormalement élevée d'une immunoglobuline monoclonale. Dans les conditions normales, chaque immunoglobuline est dirigée spécifiquement contre un antigène

Plasmocytes : sont des lymphocytes B différenciés et capables de produire des anticorps.

Porté par une substance ou une cellule anormale ou étrangère. Dans le myélome, une immunoglobuline qui ne joue pas son rôle dans le cadre du système immunitaire est sécrétée par les plasmocytes malades en quantité très importante.

Rachis : Colonne vertébrale qui constitue une colonne osseuse formée par la superposition de vertèbres.

Sternum : os plat situé en avant de la cage thoracique, sur lequel viennent s'attacher les sept premières paires de côtes.

Tomodensitométrie : Appareil radiographique, permet d'observer et d'étudier les organes du corps humain.

Tubulopathie : Terme générique désignant un ensemble d'affections rénales souvent congénitales et héréditaires, se traduisant par un défaut des systèmes de transfert du tube rénal.

Résumé

Le myélome multiple (MM) est une affection caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne atteignant principalement la moelle osseuse. Le but de cette étude est d'évaluer l'apport des examens immunologiques dans le diagnostic du MM, et de déterminer le profil clinique et biologique des patients atteints de cette maladie. Il s'agit d'une étude rétrospective de 48 patients atteints de MM collectés au service d'immunologie du CHU Mustapha Bacha de Alger. Après avoir comparé les différentes techniques utilisées pour le diagnostic, un manque de sensibilité de l'électrophorèse sérique et urinaire a été noté. Alors qu'il y avait une bonne concordance entre les résultats d'immunofixation et dosage néphélométrique des CLL. Le myélome multiple est une hémopathie maligne de diagnostic souvent aisé, mais malheureusement tardif avec une forte masse tumorale. Le manque de sensibilité de l'électrophorèse sérique et urinaire doit être complété par l'immunofixation qui a un bon seuil de sensibilité mais ne permet pas de quantification pour ce là un dosage néphélométrique est recommandé.

Mots clés: Myélome multiple, Immunoglobuline monoclonale, Electrophorèse, Immunofixation, Néphélométrie laser.

المخلص

النقيوم المتعدد هو مرض يتميز بالانتشار الخبيث للبالسوسيت مؤثرا بشكل رئيسي على نخاع العظم . الهدف من هذه الدراسة هو تقييم مساهمة الفحوص المناعية في تشخيص النقيوم المتعدد و تحديد الملف السريري والبيولوجي للمرضى المصابين بهذا المرض. هي عبارة عن دراسة رجعية لـ 84 مريضاً مصابين بالنقيوم المتعدد , تم جمعهم في مصلحة المناعة في مستشفى مصطفى باشا الجامعي في الجزائر العاصمة. بعد مقارنة التقنيات المختلفة المستخدمة في التشخيص، لوحظ نقص في حساسية تقنية الطرد الكهربائي للمصل و البول . في حين كان هناك توافق جيد بين نتائج تقنية التثبيت المناعي و المعايير النيغليبيمتريية للسائل الحرة الخفيفة . النقيوم المتعدد هو ورم خبيث غالبا ما يكون سهل التشخيص . ولكن لألسف يكون ذلك في وقت متأخر مع كتلة ورم قوية. نقص حساسية تقنية الطرد الكهربائي يجب أن تتم تكملته بتقنية التثبيت المناعي و التي تمتلك مستوى جيد من الحساسية غير أنها ال تسمح بالمعايرة و لذلك يوصى بتقنية النيغليبيمتري بالليزر.

الكلمات المفتاحية: النقيوم المتعدد، غلوبولين مناعي وحيد النسيلة، الطرد الكهربائي، التثبيت المناعي، النيغليبيمتري بالليزر.

Abstract:

Multiple myeloma (MM) is an affection characterised by a malignant plasmacytic proliferation reaching mostly the bone marrow. The aim of this study is to evaluate the contribution of immunological examinations in the diagnosis of MM, and to determine the clinical and laboratory profile of patients with this disease. This is a retrospective study of 48 patients with MM collected at the immunology department of the Mustapha Bacha CHU in Algiers. After comparing the different techniques used for diagnosis, a lack of sensitivity of serum and urine electrophoresis was noted. Whereas there was good agreement between the results of immunofixation and nephelometric FLC assay. Multiple myeloma is a malignant hemopathy that is often easy to diagnose, but unfortunately late with a large tumor mass. The lack of sensitivity of serum and urine electrophoresis must be supplemented by immunofixation which has a good threshold of sensitivity but does not allow quantification for this, a nephelometric assay is recommended.

Keywords: Multiple myeloma, Monoclonal immunoglobulin, Electrophoresis, Immunofixation, Laser nephelometry.